

明 細 書

2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、殊に血小板減少症治療剤として有用な新規 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

血小板は生理的止血、及び病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずにDNA合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

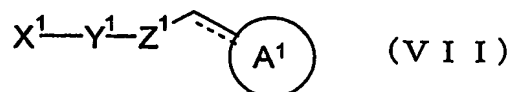
一方、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を増多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。さらに、血小板輸血にはウイルス感染、同種抗体の産生、移植細胞対宿主病（Graft Versus Host Disease : GVHD）等の問題点がある。このた

め、種々の症状あるいは治療によって引き起こされる造血機能の抑制状態を緩和し、血小板数の回復を促進させる薬剤の開発が期待されている。

そのような中、巨核球系細胞への分化に関与する主要な因子であり、c-Mpl リガンドであるトロンボポエチン（以下 TPO）がクローニングされ、巨核球系細胞の分化・増殖を刺激して血小板産生を促進することが報告された（Kaushansky K. et. al., Nature, 369, 568-571, 1994：非特許文献 1）。TPO はすでに血小板増多剤として臨床試験が行われており、ヒトでの有用性と忍容性が確認されつつある。しかし、TPO の一種である PEG-rHuMGDF（TPO の N 末端から 163 番目のアミノ酸がポリエチレングリコールで修飾されたもの）の臨床試験において、中和抗体が確認された（Li J. et. al., Blood, 98, 3241-3248, 2001：非特許文献 2、及び Bassar R. L. et. al., Blood, 99, 2599-2602, 2002：非特許文献 3）ため、TPO の免疫原性が懸念されている。また、TPO は蛋白質であるため、消化管内で分解されてしまい、経口投与薬剤としては実用的ではない。同様の理由で低分子ペプチドも経口投与薬剤としては実用的ではないと考えられる。このような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 c-Mpl リガンドの開発が進められている。

上記のような化合物としては、ベンゾジアゼピン誘導体（特許文献1）、アシルヒドラゾン誘導体（特許文献2）、ジアゾナフタレン誘導体（特許文献3）、ピロロカルバゾール誘導体（特許文献4）、ピロロフェナンスリジン誘導体（特許文献5）、ピロロフタルイミド誘導体（特許文献6）が知られている。

また、国際公開 WO 01/07423 号（特許文献 7）には、下記一般式（V I I）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。



(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報におけるチアゾリル基のごとき A^1 基を有する置換基で本発明化合物中の R^3 が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

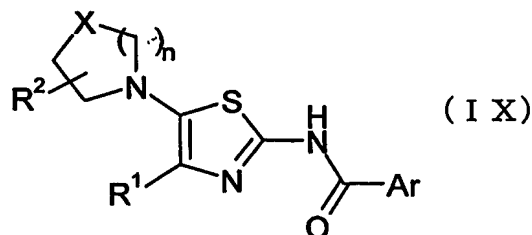
また、国際公開 WO 01/53267 号（特許文献 8）には、下記一般式（V I I I）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。



（式中の記号は、該公報参照）

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報における W^1 基を有する置換基で本発明化合物中の R^3 が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

また、国際公開 WO 02/62775 号（特許文献 9）には、下記一般式（I X）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

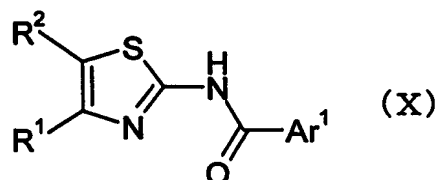


（式中の記号は、該公報参照）

該公報では、2-アシルアミノチアゾールの 5 位に窒素原子が直接置換した化合

物についての記載がある。しかし、本発明におけるチアゾール 5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については言及されていない。

また、国際公開 WO 03/062233 号（特許文献 10）には、下記一般式（X）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。



（式中の記号は、該公報参照）

該公報では、2-アシルアミノチアゾールの 5 位に窒素原子が直接置換した化合物についての記載がある。しかし、本発明におけるチアゾール 5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については言及されていない。

また、上記特許文献 7～10 の他に、2-アシルアミノチアゾール化合物は、特許 3199451 号（特許文献 11）にコレシストキニン及びガストリン受容体拮抗剤として、あるいは Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 25, 9, 2292-2299, 1977（非特許文献 4）に抗炎症特性を有する化合物として開示があるが、いずれも本発明にかかる血小板増多作用については全く触れられていない。

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 c-Mpl リガンドの開発が切望されている。

【特許文献 1】特開平 11-152276 号公報

【特許文献 2】国際公開第 99/11262 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 00/35446 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 98/09967 号パンフレット

【特許文献 5】特開平 10-212289 号公報

【特許文献 6】特開 2000-44562 公報

【特許文献 7】国際公開第 01/07423 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 01/53267 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 02/62775 号パンフレット

【特許文献 10】国際公開第 03/062233 号パンフレット

【特許文献 11】特許第 3199451 号公報

【非特許文献 1】ネイチャー (Nature)、1994 年、第 369 号、p.568-571

【非特許文献 2】ブラッド (Blood)、2001 年、第 98 巻、p.3241-3248

【非特許文献 3】ブラッド (Blood)、2002 年、第 99 巻、p.2599-2602

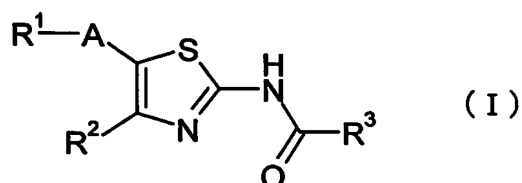
【非特許文献 4】ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン
(Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1977 年、第 25 巻、第 9 号、p.2292-2299

発明の開示

本発明者等は、血小板増多作用を有する化合物について鋭意研究し、新規な 2-アシルアミノチアゾール誘導体が優れた血小板増多作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば、以下の (1) ~ (15) が提供される。

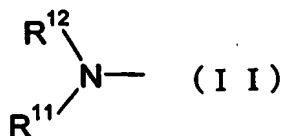
(1) 式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

A: 低級アルキレン。

R¹: 式 (I I) で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。



[式中の記号は以下の意味を示す。

R¹¹: H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキル。なお、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、R² で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋するメチレンとして存在してもよい。また、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、A で示されるメチレンへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在していてもよい。

R¹²: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環。]

R²: それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル。

R³: それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ。]

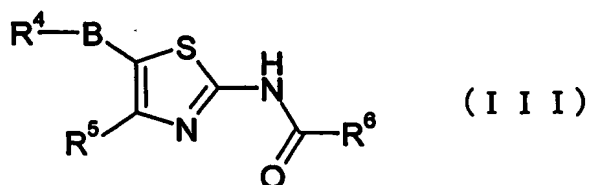
(2) A がメチレンである、(1) の医薬組成物。

(3) R² が、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されたチエニル若しくはフェニルである、(2) の医薬組成物。

(4) 血小板減少症治療剤である、(1) 乃至 (3) のいずれかの医薬組成物。

(5) c-Mpl リガンドである、(1) 乃至 (3) のいずれかの医薬組成物。

(6) 式 (I I I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

B： 請求の範囲 1 に記載の A で示される基。

R⁴： 請求の範囲 1 に記載の R¹ で示される基。

R⁵： 請求の範囲 1 に記載の R² で示される基。

R⁶： 請求の範囲 1 に記載の R³ で示される基。但し、置換されていないフェニル及び置換されていてもよいインドールを除く。]

(7) B がメチレンである、(6) の化合物。

(8) R⁵ が、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されているチエニル若しくはフェニルである、(7) の化合物。

(9) R⁶ が置換されていてもよいピリジル、又は置換されているフェニルである、(8) の化合物。

(10) R⁶ が、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 5 位が置換され、さらに 6 位が置換されているピリジン-3-イル、又はクロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 3 位が置換され、-H、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 5 位が置換され、さらに 4 位が置換されているフェニルである、(8) の化合物。

(11) (6) の化合物のうち、化合物群 X 及び化合物群 Y からなる群より選択される化合物。好ましくは、化合物群 X から選択される化合物。

ここで、「化合物群 X」とは、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{[シクロブチル(メチル)アミ

ノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(5-{[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-3-フルオロ-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(ジメチルアミノメチル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[イソプロピル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

4-{[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[イソプロピル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}(メチル)アミノ]酪酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[[2S)-2-メトキシプロピル](メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

N-[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール

9.

-2-イル]-5-クロロ-6-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ニコチンアミド、
N-[5-{{ブチル(メチル)アミノ}メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール
-2-イル]-5-クロロ-6-(3-オキシピペラジン-1-イル)ニコチンアミド、及び、
N-[5-{{ブチル(メチル)アミノ}メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール
-2-イル]-5-クロロ-6-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]ニコチンアミド、
並びに、これらの製薬学的に許容される塩からなる化合物群であり、

「化合物群 Y」とは、

- 1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、
- 4-{{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}(メチル)アミノ]酪酸、
- 4-{{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}(メチル)アミノ]酪酸、
- 1-{5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-3-フルオロ-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、
- (1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}アゼチジン-3-イル)酢酸、
- (1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{{(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル}メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}アゼチジン-3-イル)酢酸、

1-(3-クロロ-5-{{5-{{[イソプロピル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル}カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{{[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{{[(2R)-2-メトキシプロピル](メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(5-{{5-(アゼパン-1-イルメチル)-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル}カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(5-{{5-(アゾカン-1-イルメチル)-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル}カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、及び

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{{[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

並びに、これらの製薬学的に許容される塩からなる化合物群である。

(12) 請求の範囲6乃至10のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

(13) 血小板増多剤である、請求の範囲11に記載の医薬組成物。

(14) 血小板減少症治療剤である、請求の範囲11に記載の医薬組成物。

(15) c-Mpl リガンドである、請求の範囲11に記載の医薬組成物。

なお、式(I)で示される化合物におけるA、及び式(III)で示される化合物におけるBとして、好ましくはメチレンである。

また、式(I)で示される化合物における R^1 、及び式(III)で示される化合物における R^4 として、好ましくは R^{11} が低級アルキルであり、 R^{12} がそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルである式(II)で示される基、又は低級アルキルで置換されていてもよい環状アミノであり；より好ましくは、 R^{11} がメチルであり、 R^{12} がそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルである式(II)で示される基、又はメチルで置換されていてもよい環状アミノである。

また、式(I)で示される化合物における R^2 、及び式(III)で示される化合物における R^5 として、好ましくは、置換されていてもよいチエニルであり；より好ましくは、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されているチエニルであり；さらに好ましくは、クロロ及びメチルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたチエニルであり；特に、4-クロロチオフェン-2-イル、又は4-メチルチオフェン-2-イルが好ましい。また、式(I)で示される化合物における R^2 、及び式(III)で示される化合物における R^5 の好ましい別の態様としては、置換されていてもよいフェニルを挙げることができ；より好ましくは、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択された1つ以上の基で置換されたフェニルであり；さらに好ましくは、トリフルオロメチル、クロロ及びフルオロからなる群より選択される1つ以上の基で置換されたフェニルであり；特に、3-トリフルオロメチル

フェニル、4-フルオロフェニル若しくは3-クロロフェニルが好ましい。

また、式(I)で示される化合物における R^3 、及び式(III)で示される化合物における R^6 として、好ましくは、置換されていてもよいピリジルであり；より好ましくは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたピリジルであり；さらに好ましくは、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で5位が置換され、さらに6位が置換されたピリジン-3-イルである。その中でも、置換基群Wで置換されている低級アルキル、置換基群W及びオキソからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいピペリジン-1-イル若しくはピペラジン-1-イル；並びに置換基群Wより選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい-O-低級アルキル、-NH-低級アルキル若しくは-N(低級アルキル)-低級アルキル；からなる群より選択される基で6位が置換され、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で5位が置換されたピリジン-3-イルが好ましい。

ここで、「置換基群W」とは、-OH、-O- R^Z 、-OCO- R^Z 、カルボキシル、-CO₂- R^Z 、-CO- R^Z 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル(2つの R^Z で置換される場合、それらは同一でも異なってもよい)、シアノ、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいアミノ(2つの R^Z で置換される場合、それらは同一でも異なってもよい)、-NHCO- R^Z 、-NHSO₂- R^Z 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいスルファモイル(2つの R^Z で置換される場合、それらは同一でも異なってもよい)、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(OH)(OR^Z)、-P(O)(OR^Z)₂、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環及び R^Z からなる群を示し、「 R^Z 」とは、-OH、-O-低級アルキル(この低級アルキルは、-OH、-O-低級アルキル及びアミノからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい)、-OCO-低級アルキル、カルボキシル、-CO₂-低級アルキル、-CO-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル(2つの低級アルキルで置換

される場合、それらは同一でも異なってもよい)、シアノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ(2つの低級アルキルで置換される場合、それらは同一でも異なってもよい)、-NHCO-低級アルキル、-NHSO₂-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル(2つの低級アルキルで置換される場合、それらは同一でも異なってもよい)、-SO₃H、-P(O)(OH)₂、-P(O)(OH)(O-低級アルキル)、-P(O)(O-低級アルキル)₂、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環を示す(以下同様。)

また、式(I)で示される化合物におけるR³、及び式(III)で示される化合物におけるR⁶の好ましい別の態様としては、置換されていてもよいフェニルを挙げることができ；より好ましくは、少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニルであり；さらに好ましくは、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で3位が置換され、-H、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で5位が置換され、さらに4位が置換されたフェニルである。その中でも、置換基群Wで置換されている低級アルキル、置換基群W及びオキソからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいピペリジン-1-イル若しくはピペラジン-1-イル；並びに置換基群Wより選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい-O-低級アルキル、-NH-低級アルキル若しくは-N(低級アルキル)-低級アルキル；からなる群より選択される基で4位が置換され、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で3位が置換され、-H、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で5位が置換されたフェニルが好ましい。

なお、R¹¹における「Aがメチレンを示す場合、R¹¹はR²で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋するメチレンとして存在してもよい」とは、具体的に

は、例えば表 30 に挙げるような化合物の部分構造を示すことを意味する。

また、 R^{II} における「A がメチレンを示す場合、 R^{II} は A で示されるメチレンへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在していてもよい」とは、具体的には、例えば表 33 に挙げるような化合物の部分構造を示すことを意味する。

本発明化合物は、2 位がアシルアミノ基で置換され、5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている 2-アシルアミノチアゾール誘導体である点に化学構造上の特徴を有する。また、本発明化合物は、ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性、ヒト CD34⁺細胞の巨核球への分化促進活性、及びマウス経口投与試験における良好な経口活性を示し、その結果、血小板増多作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

本発明化合物をさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数 1 乃至 6 個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを示し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、好ましくは C_{1-3} アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} アルキルの 2 価基であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンのメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレンであり、さらに好ましくはメチレン、エチレンであり、メチレンが特に好ましい。

「シクロアルキル」とは、 C_{3-8} の炭素環を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。従って、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロブテニル、

シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル等が挙げられる。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至 3 環の芳香環を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

「環状アミノ」とは、少なくとも 1 つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を 1 個以上有していてもよい環員数 3~8 の非芳香族環状アミンの 1 価基を意味し、少なくとも 1 つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。具体的には例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゾナン、アゼカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの 1 価基等を挙げることができる。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を 1 個以上有する非芳香族ヘテロ環の 1 価基を意味し、具体的には例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフラン、テトラヒドロチオピラン、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの 1 価基等を挙げることができる。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を 1 個以上有する 5~6 員環芳香族ヘテロ環又はそれらの部分的に水素化された環の 1 価基を意味し、具体的には例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チオフェン、フランの 1 価基を挙げることができる。なお、これらの環はベンゼン環と縮合していてもよい。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロである。

本明細書において「置換されていてもよい」及び「置換された」の語の許容

される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、これらの置換基は各々の基に 1 つ以上存在していてもよい。

R^1 及び R^4 における「置換されていてもよい環状アミノ」、 R^{11} における「置換されていてもよいシクロアルキル」、 R^{12} における「それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環」、 R^2 及び R^5 における「それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル」において許容される置換基としては、以下の (a) 乃至 (h) に示される基が挙げられる。

- (a) ハロゲン；
- (b) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-R^Z$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OCO}-R^Z$ 、オキシ ($=\text{O}$)；
- (c) $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-R^Z$ 、 $-\text{S}$ -アリール、 $-\text{SO}-R^Z$ 、 $-\text{SO}$ -アリール、 $-\text{SO}_2-R^Z$ 、 $-\text{SO}_2$ -アリール、1 つ又は 2 つの R^Z で置換されていてもよいスルファモイル；
- (d) 1 つ又は 2 つの R^Z で置換されていてもよいアミノ、 $-\text{NHCO}-R^Z$ 、 $-\text{NHCO}$ -アリール、 $-\text{NHCO}_2-R^Z$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2-R^Z$ 、 $-\text{NHSO}_2$ -アリール、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、ニトロ；
- (e) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}-R^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-R^Z$ 、1 つ又は 2 つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、シアノ；
- (f) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^Z からなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル；
- (g) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^Z からなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；
- (h) 上記 (a) 乃至 (g) に示される置換基より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

また、 R^{11} における「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキレン」、 R^{12} における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記（a）乃至（g）に示される基が挙げられる。

また、 R^3 及び R^6 における「それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ」において許容される置換基としては、ハロゲン、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-R^2$ 、オキソ、1 つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいアミノ、式（I I I）で示される基を挙げることができる。ここで、この置換基が2つの R^2 で置換されたアミノである場合、その2つの R^2 は同一のものであっても、異なったものであってもよい。



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

X: $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、ハロゲン、オキソ及び R^2 からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい環状アミンジイル。

Y: 単結合、 $-O$ -低級アルキレン-、又は $-N$ (低級アルキル)-低級アルキレン-。

Z: 置換基群 W、-環状アミンジイル-置換基群 W、又は $-CO$ -環状アミンジイル-置換基群 W。]

「環状アミンジイル」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有していてもよい環員数3～8の非芳香族環状アミンの2価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。具体的には例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゾナン、アゼカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの2価基を挙げることができる。

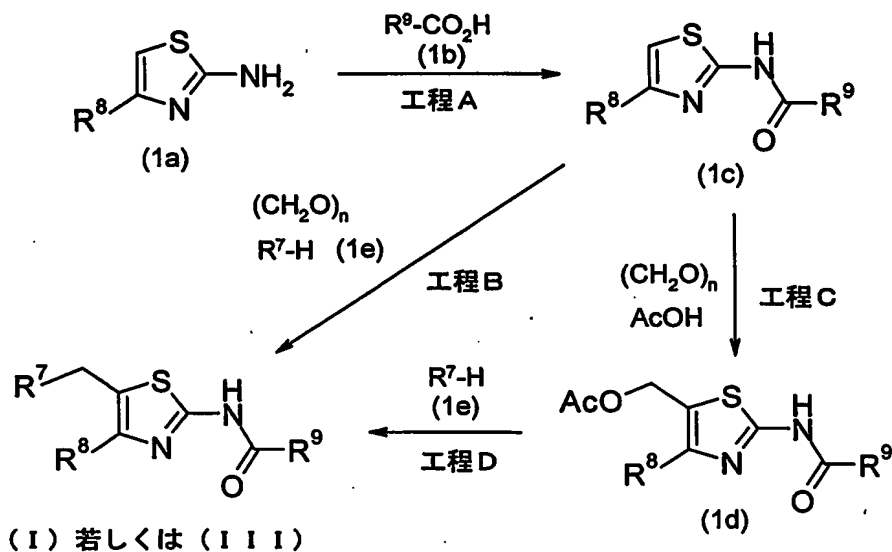
本発明の医薬の有効成分である式 (I) で示される化合物、又は本発明化合物である式 (I I I) で示される化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明に係る化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

また、本発明に係る化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明には、生体内において代謝されて式 (I) 若しくは式 (I I I) で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

(製造法)

本発明に係る化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(第1製法)



(式中、 R^7 は R^{11} がH、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキルである前述の式(I I)で示される基、あるいは置換されていてもよい環状アミノを示し； R^8 は前述の R^2 若しくは R^5 で示される基を示し； R^9 は前述の R^3 若しくは R^6 で示される基、又は当業者が通常採用しう

る方法により R^3 若しくは R^6 に変換されうる基を示す。以下同様。)

本製造法は、式 (I) 若しくは式 (I I I) で示される本発明に係る化合物のうち、A がメチレンであり、 R^1 と R^2 若しくは R^4 と R^5 が架橋されておらず、 R^1 若しくは R^4 と A が閉環していない化合物を製造する方法である。

(工程 A)

本工程は、化合物 (1b) 又はその反応性誘導体と、化合物 (1a) 又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、化合物 (1c) を製造する工程である。

本工程のアミド化は当業者が通常用いるアミド化を採用することができるが、特に、オキシ塩化リンをピリジン溶媒中で作用させる方法、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 存在下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) や、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニド等の縮合剤を作用させる方法が好適に用いられる。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤等によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン (THF) などのエーテル類；酢酸エチル (EtOAc) などのエステル類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) やジメチルスルホキシド (DMSO) 等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

(工程 B)

本工程は、化合物 (1e) を用いたマンニッヒ (Mannich) 反応を用いて、化合物 (1c) のチアゾール 5 位にアミノメチル基を導入し、本発明化合物 (I) 若しくは (I I I) を製造する工程である。Albertson, N. F.; J Am Chem Soc 1948, 70,

669.や、Bhargava, P. N.; Sharma, S. C.; Bull Chem Soc Jpn 1965, 38, 909.に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

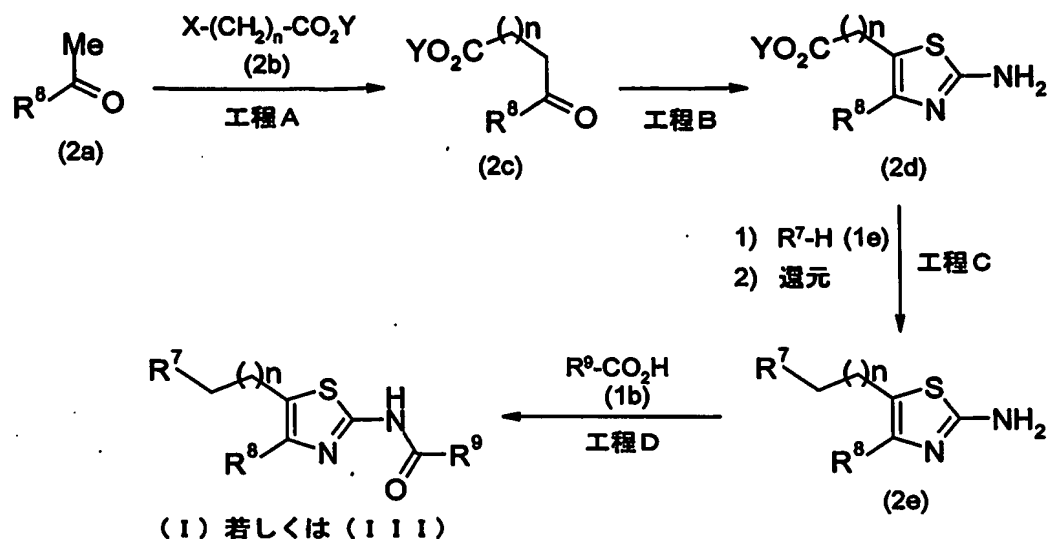
(工程C、工程D)

本工程は、化合物(1c)のチアゾール5位にアセトキシメチル基を導入して化合物(1d)とした後、塩基性条件下、化合物(1e)による求核置換反応を経て本発明化合物(I)若しくは(III)を製造する工程である。

工程Cのアセトキシメチル化は、化合物(1c)に対し、酢酸溶媒下、ホルムアルデヒド水溶液若しくはパラホルムアルデヒドを作用させ、室温乃至加熱下、若しくは室温乃至還流下に行うことができる。なお、酢酸溶媒に代えて、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒下、酢酸を加えて反応させることもできるが、その場合には反応性が低下する傾向がある。また、さらに無水酢酸を加えて反応を行うこともできる。

工程Dの求核置換反応は、化合物(1d)に対し、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アセトニトリル、DMF、DMSO等の反応に不活性な有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、及び／又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下、化合物(1e)を作用させることにより行うことができる。なお、反応を加速させるために、ジメチルアミノピリジン等の触媒を加えてもよい。また、有機塩基及び／又は無機塩基に代えて、化合物(1e)を過剰に用いてもよい。反応は用いる塩基によって異なるが、冷却乃至室温下、室温下乃至加熱下、室温下乃至還流下に行うことができる。

(第2製法)



(式中、X はハロゲン等の脱離基；Y は低級アルキル；n は 1 ～ 6 の整数を示す。

以下同様。)

本製造法は、式 (I) 若しくは式 (III) で示される本発明に係る化合物のうち、A 若しくは B がメチレン以外の低級アルキレンであり、 R^1 と R^2 若しくは R^4 と R^5 が架橋されておらず、 R^1 と A 若しくは R^4 と B が閉環していない化合物を製造する方法である。

(工程 A)

本工程は、化合物 (2a) と化合物 (2b) を縮合させ、化合物 (2c) を製造する工程である。HAND, E. S.; JOHNSON, S. C.; BAKER, D. C.; J Org Chem 1997, 62 (5), 1348-1355. に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程 B)

本工程は、化合物 (2c) のケトンの α 位をハロゲン化した後、チオ尿素を作用させてチアゾール環を構築する工程である。Org. Syn. Coll. Vol. II, 1943, 31-32.、丸善株式会社 1992 年刊「第 4 版実験化学講座 19」431-435 ページに記載され

た方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

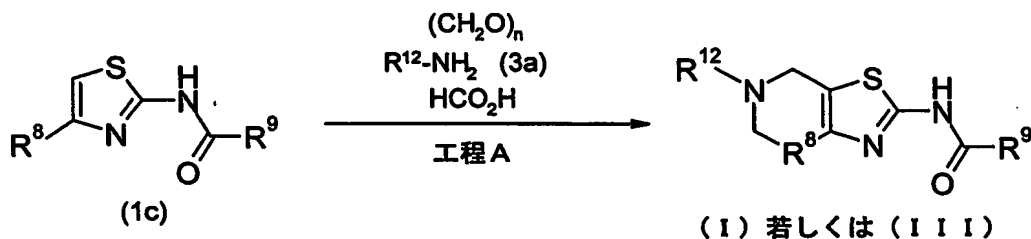
(工程C)

本工程は、化合物 (2d) に対し、又は必要に応じて加水分解を施したカルボン酸体に対し、第1製法工程Aに準じたアミド化を行った後、還元反応によりアミド結合をアミノメチレン結合に変換する工程である。丸善株式会社1992年刊「第4版実験化学講座26」227-228ページに記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程D)

本工程は、化合物 (1b) と、化合物 (2e) とをアミド化し、本発明化合物 (I) 若しくは (I I I) を製造する工程である。第1製法工程Aに準じて行うことができる。

(第3製法)



(式中、R¹²は前述の基を示す。以下同様。)

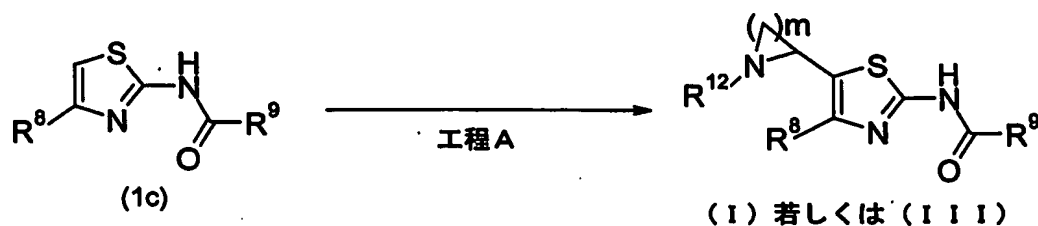
本製造法は、式 (I) 若しくは式 (I I I) で示される本発明に係る化合物のうち、R¹とR²若しくはR⁴とR⁵がR¹¹により架橋されている化合物を製造する方法である。R¹¹がR²若しくはR⁵へ架橋するメチレンとして存在するのは、上記定義により、A若しくはBがメチレンであり、R¹若しくはR⁴が式 (I I) で示される基である場合である。

(工程A)

本工程は、化合物 (1c) を用いたマンニッヒ反応を用いて、化合物 (1c) のチアゾール5位にアミノメチル基を導入し、続く2段階目のマンニッヒ反応によ

り形成したイミニウムに対し R^2 で示されるフェニル若しくはチエニルが求核攻撃し、本発明化合物である3環性化合物を与える工程である。第1製法工程Bに準じて行うことができる。

(第4製法)



(式中、 m は1～6の整数を示す。以下同様。)

本製造法は、式(I)若しくは式(III)で示される本発明に係る化合物のうち、 R^1 とA若しくは R^4 とBが R^{11} により閉環されている化合物を製造する方法である。 R^{11} がA若しくはBへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在するのは、上記定義により、A若しくはBがメチレンであり、 R^1 若しくは R^4 が式(II)で示される基である場合である。

(工程A)

本工程は、Van Tamelin, E. E.; Knapp, G. C.; J. Am. Chem. Soc., 77, 1860, 1955.の方法に準じて行うことができる。

なお、第1製法乃至第4製法において R^9 で示される基は、上記工程の適当な時期に R^3 若しくは R^6 に変換して次の工程に進めることができる。その変換方法としては、例えば工程Aにおいて、 R^9 として5,6-ジクロロピリジン-3-イル、若しくは、3,4,5-ジフルオロフェニルを導入しておき、適切な時期、例えば第1製法では、工程Bの前、工程Cの前、若しくは工程Dの前に、求核置換反応によりイプソ置換を行い、本発明に係る化合物の部分構造 R^3 若しくは R^6 に変換する方法を挙げることができる。

さらに、式(I)若しくは式(III)で示されるいくつかの化合物は、以

上のように得られた本発明に係る化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明に係る化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は優れた血小板増多作用を有する。従って、本発明に係る化合物は再生不良性貧血、骨髓異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法、放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIV による血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。

本発明に係る化合物の薬理作用は以下の試験により確認された。

(i) ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖試験

96 ウェルマイクロプレートに、 2×10^5 cells/ml のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞を、各濃度の被験化合物を添加した 10% 牛胎児血清含有 RPMI1640 培地 (100 μ l/ウェル) にて 37 $^{\circ}$ C で培養した。培養開始 24 時間後に WST-1/1-methoxy PMS (細胞計測キット, 同仁) の 10 μ l/ウェルを添加した。添加直後及び 2 時間後に A450/A650 の吸光度をマイクロプレートリーダー (Model 3350: Bio-Rad) にて測定し、2 時間での吸光度の増加を各被験化合物の増殖活性とした。その結果を表 1 に示す。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

pot : 化合物 A (化合物 A 及び rhTPO においては rhTPO) の最大細胞増殖活性値の 30% の細胞増殖を促進する被験化合物濃度

Efficacy : 化合物 A (化合物 A 及び rhTPO においては rhTPO) の最大細胞増殖活性値を 100% としたときの被験化合物の最大細胞増殖活性値。

なお、化合物 A とは、上述の特許文献 10 の実施例 9 の化合物を示す。

(表 1)

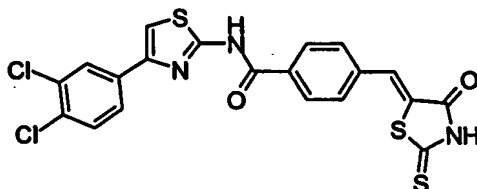
ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖作用

被験化合物	pot [nM]	Efficacy [%]	被験化合物	pot [nM]	Efficacy [%]
実施例65	4.3	114	実施例151	8.4	99
実施例71	2.0	110	実施例153	6.1	99
実施例84	4.2	103	実施例222	4.4	102
実施例85	3.3	107	実施例226	4.6	88
実施例90	2.0	94	実施例227	3.2	88
実施例100	2.9	117	実施例315	3.2	98
実施例101	3.1	108	比較化合物1	4.4	101
実施例104	3.5	105	比較化合物2	2.1	96
実施例106	2.1	112	比較化合物3	6.9	96
実施例107	1.5	112	比較化合物4	251	95
実施例109	3.9	95	化合物 A	10	87
実施例111	6.0	87	rhTPO	0.012	100
実施例150	3.6	102			

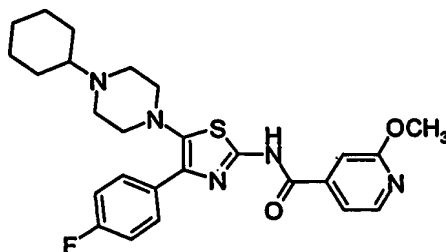
表中、比較化合物 1 とは、上述の特許文献 7 の化合物番号 A-1 の化合物であ

り；比較化合物 2 とは、上述の特許文献 8 の化合物番号 A-14 の化合物であり；比較化合物 3 とは、上述の特許文献 8 の化合物番号 J-14 の化合物であり；比較化合物 4 とは、上述の特許文献 9 の実施例 2 の化合物である。比較化合物 1 ～ 4、及び化合物 A の構造を以下に示す。

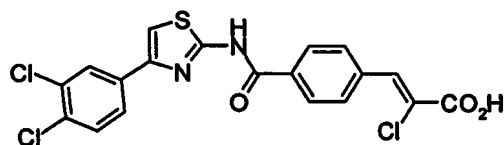
比較化合物 1



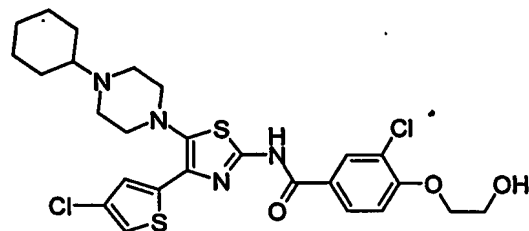
比較化合物 4



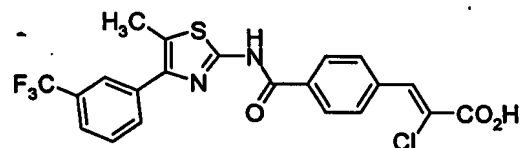
比較化合物 2



化合物 A



比較化合物 3



上記の結果より、本発明化合物がヒト c-Mpl を介した Ba/F3 細胞増殖作用を有することが確認された。

(i i) 巨核球コロニー形成促進作用測定試験

ヒト CD34⁺細胞を MegaCultTM-C (StemCell Technologies 社) を用いて 2 well chamber スライドにて被験物質存在下で 10-14 日間、37 °C で培養した。添付の説明書に従って、脱水、固定した後、抗 glycoprotein IIb/IIIa 抗体にて染色した。染色された巨核球細胞の 3 個以上の集団を 1 コロニーとし、1 well あたりのコロニー数を顕鏡にて測定した。各被験化合物の EC₃₀ 値を用量曲線より算出した。

その結果、本発明化合物の EC₃₀ 値は、実施例 71 の化合物が 20 nM、実施例 100 の化合物が 34 nM、実施例 104 の化合物が 36 nM、実施例 106 の化合

物が 23 nM、実施例 3 1 5 の化合物が 45 nM であり、本発明化合物が優れた巨核球コロニー形成促進作用を有することが確認された。

(i i i) マウス経口投与試験

雄性 ICR マウスに、0.5%メチルセルロース水溶液にて溶解若しくは懸濁させた被験化合物 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg (比較化合物 1～3 においては 100 mg/kg) を経口投与した。投与 2 時間後に、腹部下大静脈より 1/10 容 3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採血した。12,000 rpm で 3 分間遠心分離して得られた血漿を 56 °C で 30 分間加温したものを (i) 記載のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖試験の系に最終濃度 0.3%、1%若しくは 3%血漿 (比較化合物 1～3 においては 10%) になるように添加し、細胞増殖活性を測定した。各被験化合物の最大の細胞増殖活性を 100%としたときの各血漿の細胞増殖活性 (%) を求めた。その結果を表 2 に示す。

(表 2)

経口投与した後の血漿のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性

被験化合物	投与量 [mg/kg p.o.]	希釈率 [%]	細胞増殖活性 [%]
実施例65	3	3	≥80
実施例71	3	3	≥80
実施例84	3	1	≥80
実施例85	3	1	≥80
実施例90	3	0.3	≥80
実施例100	3	3	≥80
実施例101	3	1	76
実施例104	3	1	63
実施例106	3	1	63
実施例109	3	1	59
実施例150	3	0.3	28
実施例151	10	3	24
実施例153	10	3	29
実施例314	3	3	52
比較化合物1	100	10	<10
比較化合物2	100	10	<10
比較化合物3	100	10	<10

表中の比較化合物 1～3 は、上記表 1 における比較化合物 1～3 とそれぞれ

同一の化合物である。

上記の結果より、本発明化合物がマウスにて経口活性を有することが確認された。特に、比較化合物では、「100 mg/kg－10%希釈の条件」においても経口活性をほとんど示さなかったのにもかかわらず、本発明化合物では「より低用量である 3 mg/kg 若しくは 10 mg/kg－より高希釈である 3%希釈以下の条件」においても良好な経口活性を有することが見出されたことは、極めて意外であり、これはチアゾール 5 位置換基としてアミノ基を有する低級アルキレンの導入により達成されたものと考えられる。なお、比較化合物 2 及び比較化合物 3 では、より低用量（10 mg/kg p.o.）においても細胞増殖活性は 10%以下であった。

また、ヒト造血幹細胞を移植後、ヒト血小板産生が認められたマウスに対し、本発明化合物を投与することにより、血小板増多活性が認められることが確認された。

本発明の医薬は、式（I）又は式（I I I）で示される本発明に係る化合物の 1 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種以上の活性物質が、少なくとも 1 種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含

有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール (EtOH) を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH 等のアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約 0.0001~50 mg/kg、好ましくは約 0.001~10 mg/kg が適当で、さらに好ましくは 0.01~1 mg/kg が適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約 0.0001~1 mg/kg、好ましくは約 0.0001~0.1 mg/kg が適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例 1

3,4,5-トリフルオロ安息香酸の DMF 溶液に炭酸カリウム、臭化アリルを加え、1 晩攪拌し、粗製のアリルエステルを得た。粗製のアリルエステル、イソニペコチン酸エチルの DMF 溶液に炭酸カリウムを加え、室温で 1 晩攪拌し、ピペリジン置換体を得た。ピペリジン置換体の THF 溶液にモルホリン、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（触媒量）を加え、60 度で 2 時間、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を留去したのちエーテル、EtOAc を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 10 回洗浄し、集めた水層に濃塩酸を加え、生じた沈殿を濾取し、4-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸を得た。

参考例 2

3-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルの DMF 溶液に炭酸カリウム、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルブロミドを加え 50 °C で攪拌し、4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-3-クロロ-5-フルオロ安息香酸 エチルエステルを得た。

参考例 2 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 3 ~ 4 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 5

3,4-ジフルオロ安息香酸 メチルエステルの THF 溶液に無水ピペラジンを加え、60 °C で 18 時間攪拌し、3-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル安息香酸 メチルエステ

ルを得た。

参考例 6

参考例 5 の化合物の 1,2-ジクロロエタン溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート、4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で 10 分間攪拌し、4-[2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

参考例 7

参考例 6 の化合物の DMF 溶液に N-クロロスクシンイミドを加え、室温で 3 時間攪拌し、4-[2-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

参考例 8

参考例 2 の化合物の MeOH-THF 混合溶液に 1M NaOH 水溶液 (aq) を加え、室温にて 16 時間攪拌し、4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-3-クロロ-5-フルオロ安息香酸を得た。

参考例 8 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 9 ~ 11 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 12

参考例 11 の化合物の MeOH 溶液に塩化チオニルを加え、室温にて 22 時間攪拌し、4-[3-(メトキシカルボニル)プロポキシ]-3-フルオロ安息香酸を得た。

表中の記号は以下の意味を示す (以下同様)。

Rf : 参考例番号、

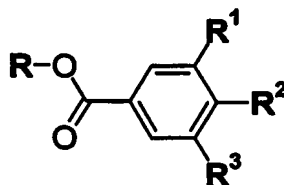
Data : 物理学的データ (MS : FAB-MS(M+H)⁺ ; MN : FAB-MS(M-H)⁻ ; MM : FAB-MS(M)⁺)、

R, R¹, R², R³, R⁴, X, Y : 一般式中の置換基 (Me : メチル、Et : エチル、iPr : イソプロピル、cPr : シクロプロピル、nBu : ノルマルブチル、iBu : イソブチル、tBu : ターシャリーブチル、Ph : フェニル、Py : ピリジル、Boc : tert-ブチルオキ

シカルボニル、The : チエニル、azet : アゼチジン-1-イル、pyrr : ピロリジン-1-イル、pipe : ピペリジン-1-イル、pipa : ピペラジン-1-イル、mor : モルホリン-4-イル、TBS : ターシャリーブチルジメチルシリル、di : ジ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 3,5-diF-4-(4-EtO₂C-pipe)Ph は 3,5-ジフルオロ-4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)フェニルを、4-Me-2-The は 4-メチルチオフェン-2-イルを示す)、

を示す。

(表 3)



Rf	R¹, R², R³, R				Data
1	R¹ = F,	R² = 4-EtO ₂ C-pipe,	R³ = F,	R = H	MS;314.
2	R¹ = Cl,	R² = TBSO(CH ₂) ₃ O-,	R³ = F,	R = Et	MS;391.
3	R¹ = OMe,	R² = TBSO(CH ₂) ₂ O-,	R³ = H,	R = Et	MS;355.
4	R¹ = F,	R² = EtO ₂ C(CH ₂) ₃ O-,	R³ = H,	R = Me	MS;285.
5	R¹ = F,	R² = pipa,	R³ = H,	R = Me	MS;239.
6	R¹ = F,	R² = 4-Boc-pipa,	R³ = H,	R = Me	MS;339.
7	R¹ = Cl,	R² = 4-Boc-pipa,	R³ = F,	R = Me	MS;373.
8	R¹ = Cl,	R² = TBSO(CH ₂) ₃ O-,	R³ = F,	R = H	MS;363.
9	R¹ = Cl,	R² = 4-Boc-pipa,	R³ = F,	R = H	MS;359.
10	R¹ = OMe,	R² = TBSO(CH ₂) ₂ O-,	R³ = H,	R = H	MS;327.
11	R¹ = F,	R² = HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-,	R³ = H,	R = H	MN;241.
12	R¹ = F,	R² = MeO ₂ C(CH ₂) ₃ O-,	R³ = H,	R = H	MS;257.

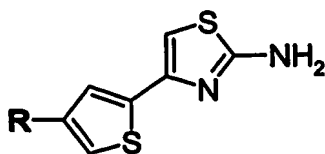
参考例 1 3

4-クロロ-2-アセチルチオフェンのエーテル溶液に氷冷下にて臭素を加え、室温にて2時間攪拌しブロム体を得た。ブロム体の EtOH 溶液に室温でチオ尿素を加え、80 °Cにて一晩攪拌し、2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾールを得た。

参考例 1 3 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 1 4 を、対応する原料を使

用して製造した。

(表 4)



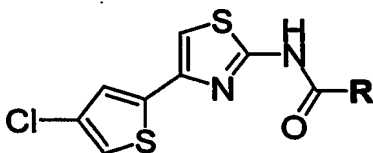
Rf	R	Data
13	Cl	MS;217.
14	Me	MS;197.

参考例 1 5.

参考例 1 3 の化合物、5,6-ジクロロニコチン酸のピリジン懸濁液に-30 °Cでオキシ塩化リンを加え、徐々に昇温し室温で 1 晩攪拌し、5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミドを得た。

参考例 1 5 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 1 6 ~ 2 2 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 5)



Rf	R	Data
15	5,6-diCl-3-Py	MS;390.
16	2-MeO-4-Py	MS;352.
17	3,5-diF-4-(4-EtO ₂ C-pipe)Ph	MS;512.
18	3-Cl-5-F-4-TBSO(CH ₂) ₃ O-Ph	MS;561.
19	3-Cl-5-F-4-(4-Boc-pipa)Ph	MS;557.
20	3-Cl-4-MeOCH ₂ O-Ph	MS;415.
21	3-MeO-4-TBSO(CH ₂) ₂ O-Ph	MS;624.
22	3-F-4-MeO ₂ C(CH ₂) ₃ O-Ph	MS;455.

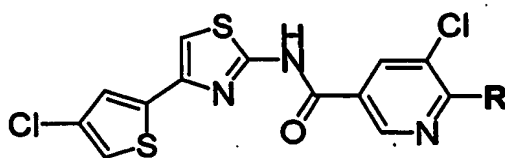
参考例 2 3

参考例 1 5 の化合物にピリジン、トリエチルアミン、イソニペコチン酸エチルを加え、70 °Cで 16 時間攪拌し、1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イ

ル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 23 の方法と同様にして表 6 に示す参考例 24 ～ 31 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 6)



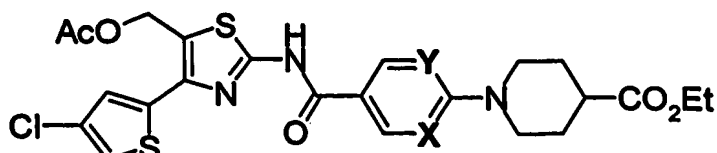
Rf	R	Data
23	4-EtO ₂ C-pipe	MS;511.
24	3-EtO ₂ C-pipe	MS;511.
25	3-MeO ₂ C-pyrr	MS;483.
26	(R)-3-MeO ₂ CCH ₂ O-pyrr	MS;513.
27	4-EtO ₂ CCH ₂ -pipe	MS;525.
28	2-EtO ₂ C-mor	MS;513.
29	(S)-3-MeO ₂ C-pyrr	MS;483.
30	3-EtO ₂ C-azet	MS;483.
31	4-tBuO ₂ CCH ₂ O-pipe	MS;569.

参考例 3 2

参考例 23 の化合物に酢酸、ホルムアルデヒド水溶液(36%)を加え 100 °C で 1 晩攪拌し、1-(5-アセトキシメチル-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 3 2 の方法と同様にして表 7 に示す参考例 3 3 を対応する原料を使用して製造した。

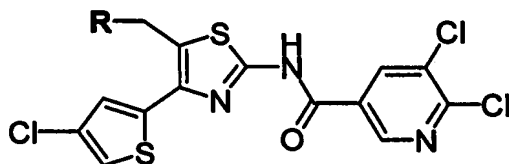
(表 7)



Rf	X, Y	Data
32	X= N, Y=C-Cl	MS;583.
33	X= C-F, Y= C-F	MS;584.

後述の実施例 1 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 3 4 ~ 3 5 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 8)



Rf	R	Data
34	pipe	MS;487.
35	nBuN(Me)	MS;489.

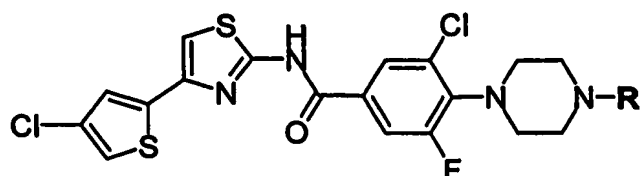
参考例 3 6

参考例 1 9 の化合物のクロロホルム-EtOH 混合溶液に、氷冷下 4M HCl-EtOAc 溶液を加え、室温で 17 時間攪拌し、3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロ-4-ピペラジン-1-イルベンズアミド 塩酸塩を得た。

参考例 3 7

参考例 3 6 の化合物の DMF 溶液に炭酸カリウム、プロモ酢酸エチルを加え室温にて 23 時間攪拌し、[4-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-6-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸 エチルエステルを得た。

(表 9)



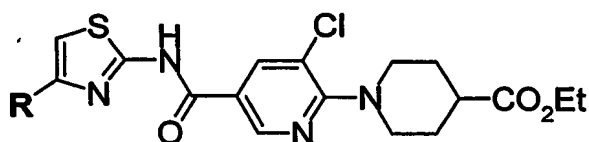
Rf	R	Data
36	H	MS;457.
37	EtO ₂ CCH ₂	MS;543.

参考例 3 8

2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール、5,6-ジクロロニコチン酸のピリジン懸濁液に-30℃でオキシ塩化リンを加え、徐々に昇温し室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、ピリジン及びEtOHを加え50℃で30分間攪拌した。室温でトリエチルアミン、イソニコチン酸エチルを加え、80℃で15時間攪拌し、1-[3-クロロ-5-({4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}カルバモイル)-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 3 8の方法と同様にして表 1 0に示す参考例 3 9～4 0を対応する原料を使用して製造した。

(表 1 0)

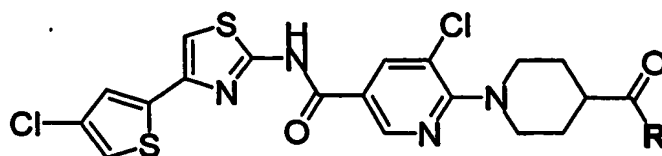


Rf	R	Data
38	3-F ₃ C-Ph	MS;539.
39	4-F-Ph	MS;489.
40	4-Me-2-The	MS;491.

参考例 8の方法と同様にして表 1 1に示す参考例 4 1を、後述の実施例 8の方法と同様にして表 1 1に示す参考例 4 2を、それぞれ対応する原料を使用し

て製造した。

(表 1 1)



Rf	R	Data
41	HO	MS;483.
42	MeO ₂ CCH ₂ NH	MS;554.

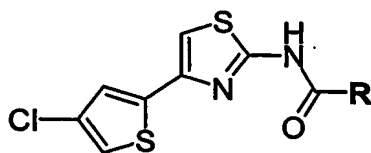
参考例 4 3

参考例 1 3 の化合物の THF 溶液に、クロロギ酸フェニル、ピリジンを加え、室温にて 1.5 時間攪拌し、N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバミド酸 フェニルエステルを得た。

参考例 4 4

参考例 4 3 の化合物の DMF 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)イソニペコチン酸エチルエステル 塩酸塩と N-(ピペリジン-4-イル)イソニペコチン酸 イソプロピルエステル 塩酸塩の混合物、トリエチルアミンを加え、80 °Cにて 12 時間加熱攪拌し、エステル混合物を得た。エステル混合物を MeOH に溶解し、トリエチルアミン、ナトリウムエトキシドを加え、室温から 50 °Cにて 18 時間攪拌し、1'-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸 メチルエステルを得た。

(表 1 2)



Rf	R	Data
43	PhO	MS;337.
44	4-(4-MeO ₂ C-pipe)pipe	MS;469.

参考例 4 5

4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-4-オキソブタン酸 エステル（メチルエステル：エチルエステル 3：2 混合物）を出発原料とし参考例 1 3 の方法と同様に、表 1 3 に示す参考例 4 5 を製造した。

参考例 4 6

参考例 8 の方法と同様に、表 1 3 に示す参考例 4 6 を、対応する原料を使用して製造した。

参考例 4 7

参考例 4 6 の化合物の DMF 溶液に、ブチルメチルアミン、WSC・HCl、HOBt、トリエチルアミンを加え、室温にて 18 時間攪拌し、N-ブチル-N-メチル-[2-アミノ-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-5-イル]アセトアミドを得た。

参考例 4 8

水素化リチウムアルミニウムの THF 懸濁液に、参考例 4 7 の化合物の THF 溶液を加え、加熱還流下 3 時間攪拌し、2-アミノ-5-{2-[ブチル(メチル)アミノ]エチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾールを得た。

参考例 4 9

参考例 1 5 の方法と同様に、表 1 3 に示す参考例 4 9 を、対応する原料を使用して製造した。

(表 1 3)



Rf	R ¹ , R ²	Data
45	R ¹ = RO ₂ CCH ₂ (R; Me:Et=3:2), R ² = H	GC-MS; 288, 302.
46	R ¹ = HO ₂ CCH ₂ , R ² = H	MS; 275.
47	R ¹ = nBuN(Me)COCH ₂ , R ² = H	MS; 344.
48	R ¹ = nBuN(Me)(CH ₂) ₂ , R ² = H	MS; 330.
49	R ¹ = nBuN(Me)(CH ₂) ₂ , R ² = 5,6-diCl-3-Py-CO-	MN; 501, 503.

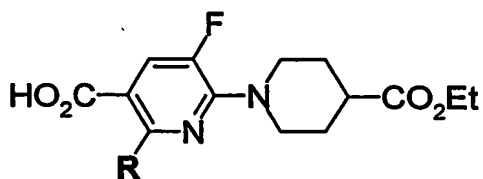
参考例 5 0

2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸の DMF 溶液に、イソニコチン酸 エチルエステルを加え、80 °C で攪拌し、2-クロロ-6-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸を得た。

参考例 5 1

参考例 5 0 の化合物の THF-EtOH 溶液に、トリエチルアミン、10%パラジウム担持炭素を加え、4 気圧水素雰囲気下、室温で攪拌し、6-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-5-フルオロニコチン酸を得た。

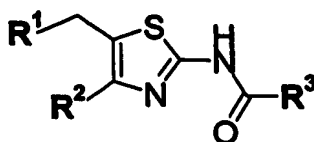
(表 1 4)



Rf	R	Data
50	Cl	MS; 331.
51	H	MS; 297.

後述の実施例 3 と同様にして表 1 5 に示す参考例 5 2 ~ 5 3 を、参考例 1 5 と同様にして表 1 5 に示す参考例 5 4 ~ 5 6 を、後述の実施例 1 と同様にして表 1 5 に示す参考例 5 7 ~ 6 4 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 1 5)



Rf	R¹	R²	R³	Data
52	H	4-Cl-2-The	5-Cl-6-(MeO₂C(CH₂)₂N(Me))-3-Py	MN; 471.
53	H	4-Cl-2-The	5-Cl-6-(MeO₂C(CH₂)₃N(Me))-3-Py	MN; 483.
54	H	4-Cl-2-The	5-F-6-(4-EtO₂C-pipe)-3-Py	MS; 495.
55	H	4-Cl-2-The	3-F₃C-4-Me-Ph	MS; 403.
56	H	4-Me-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 370.
57	iPrN(Me)-	4-Cl-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 475,477.
58	iBuN(Me)-	4-Cl-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 491.
59	2-Me-pyrr-	4-Cl-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 487.
60	(S)-2-Me-pyrr-	4-Cl-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 487.
61	(R)-2-Me-pyrr-	4-Cl-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 487.
62	iBuN(Me)-	4-Me-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 469.
63	cBuCH₂N(Me)-	4-Me-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 481.
64	2-Me-pyrr-	4-Me-2-The	5,6-diCl-3-Py	MS; 467.

実施例 1

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 150 mg に酢酸 3 ml、ホルムアルデヒド水溶液(36%)24 μ l、N-ブチル-N-メチルアミン 47 μ l を加え 90 °C で 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン:EtOAc (7:1~5:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(5-{[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 147 mg を得た。

実施例 2

1-(5-{[5-{(アセトキシ)メチル]-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イ

ル]カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 107 mg の EtOH 6 ml 懸濁液に N-(2-メトキシエチル)メチルアミン 39 μ l、トリエチルアミン 51 μ l、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 23 mg を加え、50 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、EtOAc で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン : EtOAc (10 : 1~3.5 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 90 mg を得た。

実施例 3

1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(シクロブチルアミノ)メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 79 mg の 1,2-ジクロロエタン 2 ml に 35% ホルマリン 110 μ l、酢酸 76 μ l を加え、室温で 1 時間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ 45 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc=4 : 1~2 : 1) にて精製し 58 mg の 1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(シクロブチル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

実施例 4

5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド 413 mg の THF 5 ml 溶液にイソニコチン酸エチル 1.3 ml を加え、5 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿を濾取した。このものをクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン：EtOAc（4：1～3：1）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペリジノメチル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 468 mg を得た。

実施例 5

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 76 mg の EtOH 1.5 ml 懸濁液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 0.4 ml を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。室温にて 1M 塩酸 0.6 ml、水 0.5 ml を加え、生じた沈殿を濾取し、50%エタノール水で洗浄した。減圧下乾燥し、1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 73 mg を得た。

実施例 6

エチル [4-(5-{[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソピペラジン-1-イル]アセタート 128 mg の THF 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 19 mg を加え攪拌下還流した。そこへ、MeOH 128 mg を THF 2 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、その後 1 時間還流下攪拌した。反応液を氷冷した後水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をクロロホルム：MeOH（99：1～98：2）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られ

た粗精製物をメタノールに懸濁し、不溶物を濾過し除去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOAc に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液を加え攪拌後、得られた沈殿を濾取し、減圧下乾燥し、N-[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキシピペラジン-1-イル]ニコチンアミド 塩酸塩 15 mg を得た。

実施例 7

実施例 132 の化合物 40 mg を MeOH 6 ml に溶解し、濃塩酸を 1.6 ml 加え 2 時間攪拌した後、濃縮後、析出物を濾過、EtOAc で洗浄し、32 mg の N-[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシメトキシ)-3-メトキシベンズアミド 塩酸塩を得た。

実施例 8

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{[(3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 52 mg の THF 溶液 2 ml にトリエチルアミン 30 μ l、モルホリン 30 μ l、WSC \cdot HCl 45 mg、HOBt 30 mg を加え室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム：MeOH=100：1～50：1、ヘキサン：EtOAc=2：1、次いでクロロホルム：MeOH=20：1）にて精製し、ジエチルエーテル 2 ml に懸濁させ 4 N HCl-EtOAc 2 ml を加え、析出物を濾取し 25 mg の 5-クロロ-N-(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{[(3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)-6-[4-(モルホリノカルボニル)ピペリジノ]ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

実施例 9

実施例 190 の化合物 188 mg に、4M HCl-ジオキサン溶液 3 ml を加え、50 $^{\circ}$ C

で18時間加熱攪拌した。反応液を室温冷却後、析出する固体をろ過することで160 mg の[(1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}-4-ペリジル)オキシ]酢酸 塩酸塩を得た。

実施例 10

参考例 23 の化合物 200 mg を蟻酸 5 ml に溶解し、メトキシエチルアミン 37 μ l、35%ホルマリン 92 μ l を加え 70 $^{\circ}$ C で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc=5：1～3：1）にて精製し 110 mg の 1-{3-クロロ-5-[(7-クロロ-5-(2-メトキシエチル)-5,6-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]チエノ[2,3-e]アゼピン-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジン}-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

実施例 11

6-[(2-アミノエチル)アミノ]-N-[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロニコチンアミド 三塩酸塩 100 mg を THF 5 ml に懸濁し、トリエチルアミン 85 μ l を加え 0 $^{\circ}$ C に冷却した。その溶液にメタンスルホニルクロリド 13 μ l を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水、brine で有機層を洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：MeOH=10：1）にて精製し 75 mg の N-[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-[(2-{(メチルスルホニル)アミノ}エチル)アミノ]ニコチンアミドを得た。

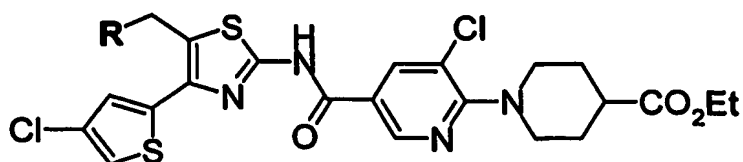
以下の表 16～26 に、実施例化合物の構造と物理学的データを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Ex : 実施例番号 (Ex の欄に数字のみが記載されている場合、その実施例番号の化合物がフリー体であることを示し、数字に続く斜線 (/) 及び「HCl」が記載されている場合、その実施例番号の化合物が塩酸塩であることを示す。)、

Syn : 製造方法 (数字はその番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて合成したことを示す。)、

R : 一般式中の置換基 (nPr : ノルマルプロピル、cBu : シクロブチル、cHex : シクロヘキシル、MOM : メトキシメチル、Ac : アセチル、Ms : メタンサルホニル、THF : テトラヒドロフリル、THP : テトラヒドロピラニル)。

(表 1 6)

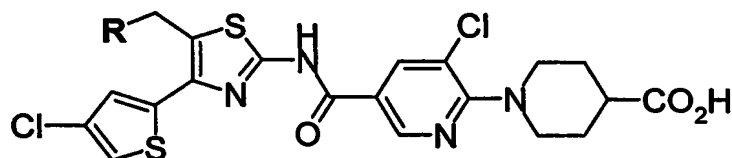


Ex	Syn	R	Data
1	1	nBuN(Me)-	MS; 610.
2	2	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 612.
3	3	cBuN(Me)-	MS; 608.
4	4	pipe-	MS; 608.
12	1	Me ₂ N-	MS; 568.
13	1	pyrr-	MS; 594.
14	1	mor-	MS; 610.
15	1	4-Me-pipa-	MS; 623.
16	1	4-cHex-pipa-	MS; 691.
17	1	Et ₂ N-	MS; 650.
18	1	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 626.
19	1	(2-THF)CH ₂ N(Me)-	MS; 638.
20	1	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 640.
21	1	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS; 640.
22	1	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 640.
23	1	4-(3-F-pyrr)pipe-	MS; 694.
24	1	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 625.
25	1	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS; 626.
26	1	(2S,6R)-2,6-diMe-mor-	MS; 638.
27	1	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 678.
28	1	iPrN(Me)-	MS; 596.
29	1	2-Me-pyrr-	MS; 608.
30	1	(S)-2-Me-pyrr-	MS; 608.
31	1	(R)-2-Me-pyrr-	MS; 608.
32	1	(R)-3-Me-pyrr-	MS; 608.
33	1	(S)-3-Me-pyrr-	MS; 608.
34	1	3-EtO-pyrr-	MS; 638.
35	1	4-MeO-pipe-	MS; 638.
36	1	3-MeO-pipe-	MS; 638.
37	1	(S)-2-MeOCH ₂ -pyrr-	MS; 638.
38	1	(R)-2-MeOCH ₂ -pyrr-	MS; 638.
39	2	(R)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)	MS; 626.
40	2	(S)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)	MS; 626.
41	2	azet-	MS; 580.
42	2	Azepan-1-yl	MS; 622.
43	2	Azocan-1-yl	MS; 636.
44	2	Azonan-1-yl	MS; 650.

(表 1 6 続き)

Ex	Syn	R	Data
45	2	Azecan-1-yl	MS; 664.
46	2	(2R,6S)-2,6-diMe-pipe	MS; 636.
47	2	Me ₂ N(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 625.
48	2	cHexN(Me)-	MS; 636.
49	2	MeO(CH ₂) ₂ NH-	MS; 597.
50	2	cPrNH-	MS; 580.
51	2	cBuNH-	MS; 594.
52	2	cHexNH-	MS; 622.
53	2	iPrNH-	MS; 582.
54	2	tBuNH-	MS; 596.
55	2	(4-THP)NH-	MS; 624.
56	2	(3-THF)NH-	MS; 610.
57	2	MeOCH ₂ CH(Me)NH-	MS; 612.
58	3	(4-THP)N(Me)-	MS; 638.
59	3	(3-THF)N(Me)-	MS; 624.
60	3	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS; 626.
61	3	cPrN(Me)-	MS; 594.
62	3	iBuN(Me)-	MS; 610.
63	10	(R)-(MeO)(Me)CHCH ₂ N(Me)-	MS; 626.
64	10	(S)-(MeO)(Me)CHCH ₂ N(Me)-	MS; 626.

(表 1 7)

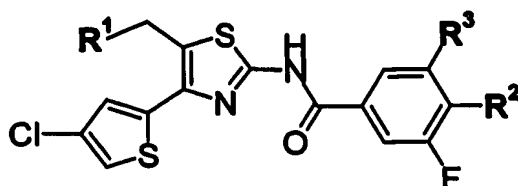


Ex	Syn	R	Data
5/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 584.
65/HCl	5	Me ₂ N-	MS; 540.
66/HCl	5	pyrr-	MS; 566.
67/HCl	5	mor-	MN; 580.
68/HCl	5	4-Me-pipa-	MS; 595.
69/HCl	5	4-cHex-pipa-	MS; 663.
70/HCl	5	Et ₂ N-	MS; 568.
71/HCl	5	nBuN(Me)-	MS; 582.
72/HCl	5	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 598.
73/HCl	5	(2-THF)CH ₂ N(Me)-	MS; 610.
74/HCl	5	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 612.
75/HCl	5	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS; 612.
76/HCl	5	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 612.
77/HCl	5	4-(3-F-pyrr)pipe-	MS; 667.

(表 17 続き)

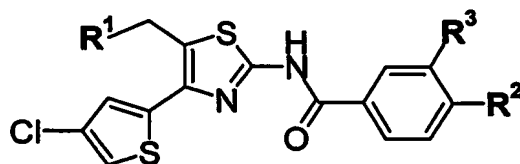
Ex	Syn	R	Data
78/HCl	5	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	MN; 596.
79/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS; 598.
80	5	(2S,6R)-2,6-diMe-mor-	MN; 608.
81/HCl	5	(R)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS; 598.
82/HCl	5	(S)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS; 598.
83/HCl	5	azet-	MS; 552.
84/HCl	5	Azepan-1-yl	MS; 594.
85/HCl	5	Azocan-1-yl	MS; 608.
86/HCl	5	Azonan-1-yl	MS; 622.
87/HCl	5	Azecan-1-yl	MS; 636.
88/HCl	5	(2R,6S)-2,6-diMe-pipe-	MS; 608.
89/HCl	5	Me ₂ N(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 597.
90/HCl	5	cHexN(Me)-	MS; 608.
91/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ NH-	MS; 569.
92/HCl	5	cPrNH-	MN; 550.
93/HCl	5	cBuNH-	MN; 564.
94/HCl	5	cHex-NH-	MN; 592.
95/HCl	5	iPrNH-	MN; 552.
96/HCl	5	tBuNH-	MN; 566.
97/HCl	5	(4-THP)N(Me)-	MS; 610.
98/HCl	5	(3-THF)N(Me)-	MS; 596.
99/HCl	5	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS; 598.
100/HCl	5	cBuN(Me)-	MS; 580.
101/HCl	5	cPrN(Me)-	MS; 566.
102/HCl	5	pipe-	MN; 578.
103/HCl	5	iBuN(Me)-	MS; 582.
104/HCl	5	iPrN(Me)-	MS; 568.
105/HCl	5	2-Me-pyrr-	MS; 580.
106/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	MS; 580.
107/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	MS; 580.
108/HCl	5	(R)-3-Me-pyrr-	MS; 580.
109/HCl	5	(S)-3-Me-pyrr-	MS; 580.
110/HCl	5	(R)-MeOCH(Me)CH ₂ N(Me)-	MS; 598.
111/HCl	5	(S)-MeOCH(Me)CH ₂ N(Me)-	MS; 598.
112/HCl	5	3-EtO-pyrr-	MS; 610.
113/HCl	5	4-MeO-pipe-	MS; 610.
114/HCl	5	3-MeO-pipe-	MS; 610.
115/HCl	5	(S)-2-MeOCH ₂ -pyrr-	MS; 610.
116/HCl	5	(R)-2-MeOCH ₂ -pyrr-	MS; 610.

(表 18)



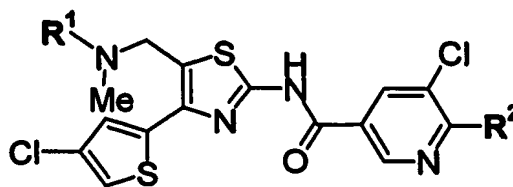
Ex	Syn	R¹	R²	R³	Data
117	1	MeO(CH₂)₂N(Me)-	4-(EtO₂CCH₂)pipa-	Cl	MS; 644.
118	1	nBuN(Me)-	4-(EtO₂CCH₂)pipa-	Cl	MS; 642.
119/HCl	1	nBuN(Me)-	HO(CH₂)₃O-	Cl	MS; 546.
120/HCl	1	nBuN(Me)-	AcO(CH₂)₃O-	Cl	MS; 588.
121	1	iBuN(Me)-	MeO₂C(CH₂)₃O-	H	MM; 554.
122	2	Azocan-1-yl	4-EtO₂C-pipe	F	MS; 637.
123	2	nBuN(Me)-	4-EtO₂C-pipe	F	MS; 611.
124/HCl	5	MeO(CH₂)₂N(Me)-	4-(HO₂CCH₂)pipa-	Cl	MN; 614.
125/HCl	5	nBuN(Me)-	4-(HO₂CCH₂)pipa-	Cl	MS; 614.
126/HCl	5	Azocan-1-yl	4-HO₂C-pipe	F	MS; 609.
127/HCl	5	nBuN(Me)-	4-HO₂C-pipe	F	MS; 583.
128/HCl	5	iBuN(Me)-	HO₂C(CH₂)₃O-	H	MN; 538.

(表 19)



Ex	Syn	R¹	R²	R³	Data
7/HCl	7	nBuN(Me)-	HO(CH₂)₂O-	OMe	MS; 510
129	1	nBuN(Me)-	OMOM	Cl	MS; 514.
130/HCl	1	nBuN(Me)-	OH	Cl	MS; 470.
131	1	nBuN(Me)-	MeO₂C(CH₂)₃O-	F	MS; 554.
132	1	nBuN(Me)-	TBSO(CH₂)₂O-	OMe	MS; 624.
133	1	nBuN(Me)-	Me	CF₃	MS; 502.
134/HCl	5	nBuN(Me)-	HO₂C(CH₂)₃O-	F	MS; 540.

(表 20)

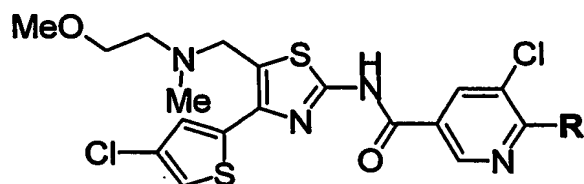


Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
6/HCl	6	nBu	3-oxo-4-HO(CH ₂) ₂ -pipa-	MS; 597.
11/HCl	11	nBu	MsHN(CH ₂) ₂ NH-	MS; 591.
135	1	nBu	3-MeO ₂ C-pyrr	MS; 582.
136	1	nBu	(R)-3-(MeO ₂ CCH ₂ O)pyrr-	MS; 612.
137	1	nBu	(S)-3-MeO ₂ C-pyrr-	MS; 582.
138	1	nBu	3-EtO ₂ C-azet-	MS; 582.
139	1	nBu	4-(tBuO ₂ CCH ₂ O)pipe-	MS; 668.
140	1	nBu	2-EtO ₂ C-mor-	MS; 612.
141	1	nBu	4-(MeO ₂ CCH ₂ NHCO)pipe-	MS; 653.
142	3	nBu	4-OH-4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 626.
143	3	nBu	tBuO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MS; 598.
144	3	iBu	3-(EtO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 596.
145	3	iBu	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 584.
146	3	iBu	tBuO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MS; 598.
147	3	iBu	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 584.
148	3	iBu	EtO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 584.
149	3	iBu	EtO ₂ CCH ₂ N(Me)-	MS; 570.
150/HCl	4	nBu	4-HOCH ₂ -pipe-	MS; 568.
151/HCl	4	nBu	HO(CH ₂) ₃ NH-	MS; 528.
152/HCl	4	nBu	MeO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	MS; 572.
153/HCl	4	nBu	3-oxo-pipa-	MS; 553.
154/HCl	4	nBu	H ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	MS; 513.
155	4	nBu	4-(4-MeO ₂ C-pipe)-pipe-	MS; 679.
156	4	nBu	3-oxo-4-EtO ₂ CCH ₂ -pipa-	MS; 639.
157	4	nBu	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 584.
158/HCl	5	nBu	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 556.
159/HCl	5	nBu	4-(4-HO ₂ C-pipe)-pipe-	MN; 663.
160/HCl	5	nBu	3-oxo-4-HO ₂ CCH ₂ -pipa-	MS; 611.
161/HCl	5	nBu	3-HO ₂ C-pyrr-	MS; 568.
162/HCl	5	nBu	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂ O)-pyrr-	MN; 596.
163/HCl	5	nBu	(S)-3-HO ₂ C-pyrr-	MS; 568.
164/HCl	5	nBu	3-HO ₂ C-azet-	MS; 554.
165/HCl	5	nBu	2-HO ₂ C-mor-	MS; 584.
166/HCl	5	nBu	4-(3-HO ₂ C-azet-CO)pipe-	MN; 663.
167/HCl	5	nBu	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ NHCO)pipe-	MS; 653.

(表 20 続き)

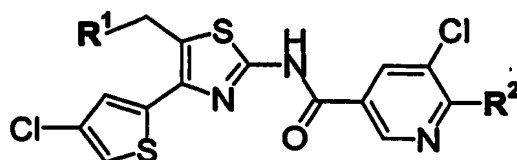
Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
168/HCl	5	nBu	4-(HO ₂ CCH ₂ NHCO)pipe-	MS; 639.
169/HCl	5	nBu	4-HO-4-HO ₂ C-pipe-	MS; 598.
170/HCl	5	iBu	3-(HO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 568.
171/HCl	5	iBu	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 556.
172/HCl	5	iBu	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 570.
173/HCl	5	iBu	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 556.
174/HCl	5	iBu	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	MS; 542.
175	8	nBu	4-(3-EtO ₂ C-azet-CO)pipe	MS; 693.
176/HCl	8	nBu	4-(MeO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS; 639.
177/HCl	8	nBu	4-(H ₂ NCOCH ₂ NHCO)pipe	MS; 638.
178/HCl	8	nBu	4-(MeO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NHCO)pipe-	MS; 683.
179	8	nBu	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂ NHCO)pipe-	MS; 681.
180	8	nBu	4-(HO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe-	MS; 625.
181/HCl	9	nBu	4-HO ₂ CCH ₂ O-pipe-	MS; 612.
182/HCl	9	nBu	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MS; 542.
183/HCl	9	iBu	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MS; 542.

(表 21)



Ex	Syn	R	Data
9/HCl	9	4-(HO ₂ CCH ₂ O)pipe-	MN; 612.
184	1	3-EtO ₂ C-pipe-	MS; 612.
185	1	3-MeO ₂ C-pyrr-	MS; 584.
186	1	(R)-3-(MeO ₂ CCH ₂ O)pyrr-	MS; 614.
187	1	4-EtO ₂ CCH ₂ -pipe-	MS; 626.
188	1	2-EtO ₂ C-mor-	MN; 612.
189	1	3-EtO ₂ C-azet-	MS; 584.
190	1	4-(tBuO ₂ CCH ₂ O)-pipe-	MS; 670.
191/HCl	5	3-HO ₂ C-pipe-	MS; 584.
192/HCl	5	3-HO ₂ C-pyrr	MS; 570.
193/HCl	5	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂ O)pyrr-	MS; 600.
194/HCl	5	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe-	MS; 598.
195/HCl	5	2-HO ₂ C-mor-	MS; 586.
196/HCl	5	3-HO ₂ C-azet-	MS; 556.

(表 2 2)

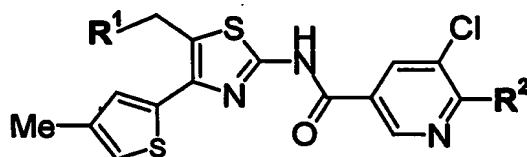


Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
8/HCl	8	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	4-(mor-CO)pipe-	MS; 667.
197	8	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	4-(MeO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe-	MS; 655.
198	1	Me ₂ N-	3-MeO ₂ C-pyrr-	MN; 538.
199	1	(S)-2-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 582.
200	1	(R)-2-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 582.
201	1	Et ₂ CHN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 598.
202	1	(S)-3-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 582.
203	1	2-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 568.
204	1	iPrN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 556.
205	1	(nPr)(Me)CHN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 584.
206	1	(S)-3-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 568.
207	1	iPrN(Me)-	(S)-MeO ₂ C-pyrr-	MS; 568.
208	3	2-Me-pyrr-	3-(EtO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 594.
209	3	(S)-2-Me-pyrr-	3-(EtO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 594.
210	3	(R)-2-Me-pyrr-	3-(EtO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 594.
211	3	iPrN(Me)-	3-(EtO ₂ CCH ₂)azet-	MS; 582.
212	3	2-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 582.
213	3	iPrN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 570.
214	3	2-Me-pyrr-	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 582.
215	3	(S)-2-Me-pyrr-	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 582.
216	3	(R)-2-Me-pyrr-	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 582.
217	3	2-Me-pyrr-	tBuO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MS; 596.
218/HCl	4	pipe-	4-H ₂ NOC-pipe-	MN; 579.
219/HCl	5	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-pyrr-	MS; 526.
220/HCl	5	2-Me-pyrr-	3-(HO ₂ CCH ₂)azet-	MN; 564.
221/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	3-(HO ₂ CCH ₂)azet-	MN; 564.
222/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	3-(HO ₂ CCH ₂)azet-	MN; 564.
223/HCl	5	iPrN(Me)-	3-(HO ₂ CCH ₂)azet-	MN; 552.
224/HCl	5	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 568.
225/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 568.
226/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 568.
227/HCl	5	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 556.
228/HCl	5	Et ₂ CHN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 584.
229/HCl	5	(S)-3-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MN; 566.
230/HCl	5	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 554.
231/HCl	5	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MN; 540.

(表 2 2 続き)

Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
232/HCl	5	(nPr)(Me)CHN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 570.
233/HCl	5	(S)-3-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS; 554.
234/HCl	5	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 554.
235/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MN; 552.
236/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MN; 552.
237/HCl	5	iPrN(Me)-	(S)-3-HO ₂ C-pyrr-	MN; 552.
238/HCl	9	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	MN; 538.

(表 2 3)

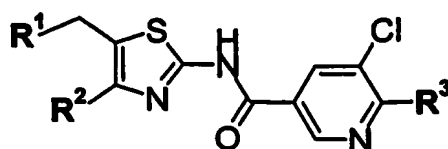


Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
239	1	nBuN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 588.
240	1	Me ₂ N-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
241	1	iBuN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 588.
242	1	cHexN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
243	1	iPrN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 588.
244	1	cBuN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 687.
245	1	Et ₂ CHN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 687.
246	1	(nPr)(Me)CHN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 604.
247	1	(iPr)(Me)CHN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 604.
248	1	tBuN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 590.
249	1	cBuCH ₂ N(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 602.
250	1	Azepan-1-yl	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 602.
251	1	4-Me-pipe-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 602.
252	1	3-Me-pipe-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 602.
253	1	2-Me-pipe-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 602.
254	1	2-Me-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
255	1	(S)-2-Me-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
256	1	(R)-2-Me-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
257	1	(R)-3-Me-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
258	1	(S)-3-Me-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
259	1	3,3-diMe-pyrr-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 600.
260	3	iBuN(Me)-	4-HO-4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 606.
261	3	iBuN(Me)-	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 564.
262	3	iBuN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 564.
263	3	cBuCH ₂ N(Me)-	4-HO-4-EtO ₂ C-pipe-	ESI-MS(Pos); 618.
264	3	2-Me-pyrr-	4-HO-4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 604.

(表 2 3 続き)

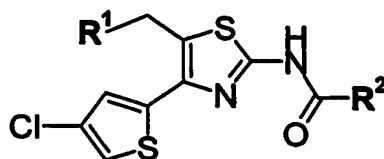
Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
265	3	2-Me-pyrr-	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 562.
266	3	2-Me-pyrr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	ESI-MS(Pos); 562.
267/HCl	5	nBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 562.
268/HCl	5	Me ₂ N-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 520.
269/HCl	5	iBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 562.
270/HCl	5	cHexN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 588.
271/HCl	5	iPrN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 548.
272/HCl	5	cBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 560.
273/HCl	5	Et ₂ CHN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 576.
274/HCl	5	(nPr)(Me)CHN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 576.
275/HCl	5	(iPr)(Me)CHN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 576.
276/HCl	5	cBuCH ₂ N(Me)-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
277/HCl	5	Azepan-1-yl	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
278/HCl	5	4-Me-pipe-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
279/HCl	5	3-Me-pipe-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
280/HCl	5	2-Me-pipe-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
281/HCl	5	2-Me-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MN; 558.
282/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 560.
283/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 560.
284/HCl	5	(R)-3-Me-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MN; 558.
285/HCl	5	(S)-3-Me-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MN; 558.
286/HCl	5	3,3-diMe-pyrr-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 574.
287/HCl	5	iBuN(Me)-	4-HO-4-HO ₂ C-pipe-	MS; 578.
288/HCl	5	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 536.
289/HCl	5	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 550.
290/HCl	5	cBuCH ₂ N(Me)-	4-HO-4-HO ₂ C-pipe-	MS; 590.
291/HCl	5	2-Me-pyrr-	4-HO-4-HO ₂ C-pipe-	MS; 576.
292/HCl	5	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS; 534.
293/HCl	5	2-Me-pyrr-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS; 548.

(表 2 4)



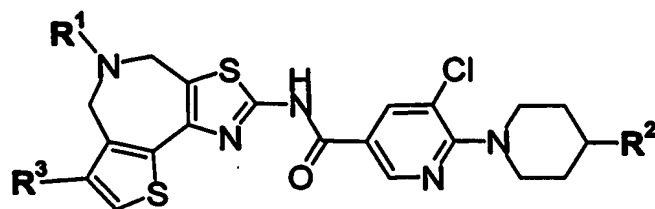
Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
294	1	pipe	4-F-Ph-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 586.
295	1	pipe	3-F ₃ C-Ph-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 636.
296	1	nBuN(Me)-	4-F-Ph-	4-EtO ₂ C-pipe-	MS; 588.
297	1	nBuN(Me)-	4-Me-5-(nBuN(Me)CH ₂)-2-The-	4-EtO ₂ C-pipe-	MN; 687.
298/HCl	5	pipe	4-F-Ph-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 558.
299/HCl	5	pipe	3-F ₃ C-Ph-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 608.
300/HCl	5	nBuN(Me)-	4-F-Ph-	4-HO ₂ C-pipe-	MS; 560.

(表 2 5)



Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
301/HCl	1	pipe	2-MeO-4-Py	MS; 449.
302	1	nBuN(Me)-	4-(4-MeO ₂ C-pipe)pipe	MS; 568.
303	1	nBuN(Me)CH ₂ -	5-Cl-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 624.
304	1	nPrN(Me)-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 580.
305	1	iBuN(Me)-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 594.
306	1	2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 592.
307	1	(S)-2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 592.
308	1	(R)-2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 592.
309	1	iPrN(Me)-	5-F-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 580.
310/HCl	5	nBuN(Me)CH ₂ -	5-Cl-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 596.
311/HCl	5	nPrN(Me)-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 552.
312/HCl	5	iBuN(Me)-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 566.
313/HCl	5	2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 564.
314/HCl	5	(S)-2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MN; 562.
315/HCl	5	(R)-2-Me-pyrr-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS; 564.
316/HCl	5	iPrN(Me)-	5-F-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MN; 550.

(表 2 6)



Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
10	10	MeO(CH ₂) ₂ -	EtO ₂ C-	Cl	MS; 610.
317/HCl	5	cBu	HO ₂ C-	Cl	MS; 578.
318/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ -	HO ₂ C-	Cl	MS; 582.
319/HCl	5	(R)-(MeO)(Me)CHCH ₂ -	HO ₂ C-	Cl	MS; 596.
320/HCl	5	(S)-(MeO)(Me)CHCH ₂ -	HO ₂ C-	Cl	MS; 596.
321	5	Me	HO ₂ C-	Cl	ESI-MS(Pos); 538.
322/HCl	5	Me	HO ₂ C-	Me	MS; 518.
323	10	cBu	EtO ₂ C-	Cl	MS; 606.
324	10	(R)-(MeO)(Me)CHCH ₂ -	EtO ₂ C-	Cl	MS; 624.
325	10	(S)-(MeO)(Me)CHCH ₂ -	EtO ₂ C-	Cl	MS; 624.
326	10	Et	EtO ₂ C-	Cl	MN; 578.
327	10	Me	EtO ₂ C-	Cl	ESI-MS(Pos); 566.
328	10	Me	EtO ₂ C-	Me	MS; 546.

以下の表 2 7 に、いくつかの実施例化合物の NMR データを示す。データは、テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-*d*₆ を測定溶媒とする ¹H-NMR におけるピークの δ (ppm) を示す。

(表 2 7)

Ex	Data
5	1.62-1.74(2H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.52-2.58(1H,m), 2.81(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.34(5H,s), 3.72(2H,brs), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.60-4.90(2H,m), 7.65(1H,s), 7.73(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.9Hz), 8.87(1H,d,J=2.4Hz), 10.33(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
65	1.61-1.73(2H,m), 1.90-1.99(2H,m), 2.51-2.54(1H,m), 2.81(6H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.74(2H,brs), 7.69(1H,s), 7.72(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.5Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 9.95(1H,brs), 12.27(1H,brs), 12.99(1H,s).
71	0.87(3H,t,J=7.4Hz), 1.18-1.32(2H,m), 1.58-1.74(4H,m), 1.90-1.99(2H,m), 2.51-2.57(1H,m), 2.74(3H,d,J=3.9Hz), 2.98-3.17(4H,m), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.63-4.84(2H,m), 7.69(1H,s), 7.74(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.4Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.33(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
84	1.52-1.98(12H,m), 2.52-2.58(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.13-3.24(2H,m), 3.30-3.43(2H,m), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.74(2H,d,J=5.4Hz), 7.65(1H,s), 7.73(1H,s), 8.42(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.18(1H,brs), 12.27(1H,brs), 12.99(1H,s).

(表 2 7 続き)

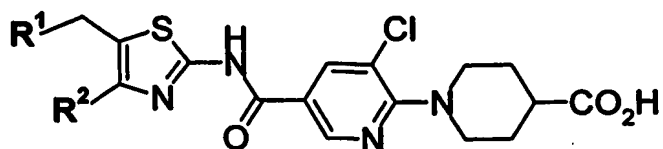
Ex	Data
85	1.48-1.77(10H,m),1.82-1.99(4H,m),2.52-2.59(1H,m),3.05(2H,t,J=11.3Hz),3.16-3.43(4H,m),4.00(2H,d,J=12.7Hz),4.74(2H,d,J=4.9Hz),7.65(1H,d,J=0.9Hz),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.43(1H,d,J=1.5Hz),8.87(1H,d,J=1.9Hz),9.98(1H,brs),12.29(1H,brs),12.99(1H,s).
90	1.03-2.07(14H,m),2.52-2.57(1H,m),2.69(3H,d,J=4.4Hz),3.05(2H,t,J=11.5Hz),3.11-3.22(1H,m),4.01(2H,d,J=13.2Hz),4.58-4.89(2H,m),7.66(1H,s),7.75(1H,s),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),10.11(1H,brs),12.27(1H,brs),13.01(1H,s).
100	1.60-1.77(4H,m),1.89-2.00(2H,m),2.01-2.20(2H,m),2.18-2.36(2H,m),2.50-2.58(1H,m),2.59-2.63(3H,d,J=4.4Hz),3.05(2H,t,J=11.7Hz),3.72-3.84(1H,m),3.95-4.05(2H,m),4.51-4.62(1H,m),4.65-4.75(1H,m),7.69(1H,s),7.74(1H,s),8.42(1H,d,J=2.2Hz),8.87(1H,d,J=2.2Hz),10.51(1H,brs),12.28(1H,brs),13.02(1H,brs).
101	0.50-1.10(4H,m),1.62-1.75(2H,m),1.89-2.05(2H,m),2.50-2.58(1H,m),2.87(3H,brs),3.05(2H,t,J=11.2Hz),3.11-3.15(1H,m),3.92-4.06(2H,m),4.64-5.08(2H,m),7.62-7.83(2H,m),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),10.25(1H,brs),12.25(1H,brs),13.00(1H,brs).
104	1.22(3H,d,J=6.9Hz),1.30(3H,d,J=6.8Hz),1.60-1.74(2H,m),1.90-2.00(2H,m),2.50-2.58(1H,m),2.67(3H,d,J=4.9Hz),3.05(2H,t,J=11.3Hz),3.30-3.45(1H,m),4.00(2H,d,J=3.2Hz),4.55-4.65(1H,m),4.72-4.82(1H,m),7.65(1H,s),7.74(1H,d,J=1.5Hz),8.42(1H,d,J=1.9Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),10.05-10.25(1H,brs),12.97(1H,s).
106	1.42(3H,d,J=6.3Hz),1.61-1.73(3H,m),1.87-1.96(4H,m),2.20-2.23(1H,m),2.49-2.57(1H,m),3.03-3.08(2H,m),3.13-3.22(1H,m),3.48-3.64(2H,m),4.01(2H,d,J=13.2Hz),4.62-4.68(2H,m),4.95(1H,d,J=11.8Hz),7.66(1H,d,J=1.0Hz),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.43(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.4Hz),10.21(1H,brs),13.01(1H,s).
107	1.42(3H,d,J=6.3Hz),1.61-1.72(3H,m),1.88-1.96(4H,m),2.20-2.28(1H,m),2.49-2.51(1H,m),3.04-3.09(2H,m),3.15-3.20(1H,m),3.42-3.54(2H,m),4.01(2H,d,J=12.7Hz),4.66(1H,d,J=7.8,15.1Hz),4.97(1H,d,J=11.2Hz),7.65(1H,d,J=1.0Hz),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.2Hz),9.98(1H,brs),13.01(1H,s).
108	1.05(3H,dd,J=1.5,6.4Hz),1.55-1.72(3H,m),1.90-2.00(2H,m),2.05-2.20(1H,m),2.28-2.40(1H,m),2.50-2.60(1H,m),2.70-2.80(1H,m),3.05(2H,t,J=10.8Hz),3.00-3.60(3H,m),3.95-4.05(2H,d,J=13.2Hz),4.75-4.80(2H,m),7.67-7.69(1H,m),7.72(1H,d,J=1.0Hz),8.43(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=1.9Hz),10.75-10.95(1H,brd),12.97(1H,s).
109	1.05(3H,d,J=6.3Hz),1.64-1.72(3H,m),1.91-1.96(2H,m),2.08-2.33(2H,m),2.50-2.51(1H,m),2.73-2.80(1H,m),3.03-3.08(2H,m),3.25-3.63(3H,m),4.01(2H,d,J=13.2Hz),4.76-4.86(2H,m),7.68(1H,d,J=1.5Hz),7.73(1H,d,J=1.5Hz),8.43(1H,d,J=1.9Hz),8.87(1H,d,J=1.9Hz),10.73(1H,brs),12.99(1H,s).
110	1.05-1.13(3H,m),1.62-1.72(2H,m),1.91-1.98(2H,m),2.50-2.56(1H,m),2.76-2.84(3H,m),3.00-3.10(2H,m),3.30-3.60(5H,m),3.76-3.93(1H,m),3.96-4.40(2H,m),4.62-4.85(2H,m),7.64(1H,d,J=3.9),7.74(1H,s),8.43(1H,d,J=1.9Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),9.76-10.04(1H,m),13.00(1H,s).
111	1.05-1.13(3H,m),1.62-1.72(2H,m),1.91-1.96(2H,m),2.50-2.55(1H,m),2.76-2.84(3H,m),3.00-3.10(2H,m),3.25-3.60(5H,m),3.76-3.93(1H,m),3.96-4.40(2H,m),4.62-4.85(2H,m),7.61-7.65(1H,m),7.74(1H,s),8.43(1H,d,J=1.9Hz),8.87(1H,d,J=2.4Hz),9.66-9.93(1H,m),12.27(1H,brs),13.01(1H,s).
150	0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.17-1.34(4H,m),1.58-1.72(3H,m),1.78(2H,d,J=13.2Hz),2.73(3H,d,J=4.4Hz),2.92(2H,t,J=11.5Hz),2.96-3.18(2H,m),3.31(2H,d,J=6.3Hz),4.11(2H,d,J=12.7Hz),4.62-4.83(2H,m),7.70(1H,s),7.74(1H,s),8.41(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),10.62(1H,brs),12.97(1H,s).

(表 2 7 続き)

Ex	Data
151	0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.16-1.34(2H,m),1.57-1.80(4H,m),2.72(3H,d,J=4.4Hz),2.94-3.17(2H,m),3.45-3.60(4H,m),4.60-4.80(2H,m),7.50(1H,brs),7.70(1H,s),7.73(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),10.86(1H,brs),12.79(1H,s).
153	0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.18-1.32(2H,m),1.57-1.72(2H,m),2.74(3H,d,J=4.4Hz),2.96-3.19(2H,m),3.32(2H,brs),3.73-4.09(4H,m),4.62-4.84(2H,m),7.70(1H,d,J=1.0Hz),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.07(1H,s),8.48(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,d,J=2.0Hz),10.39(1H,brs),13.05(1H,s).
221	1.44(3H,d,J=6.3Hz),1.62-1.72(1H,m),1.87-1.97(2H,m),2.18-2.26(1H,m),2.66(2H,d,J=7.4Hz),2.92-2.99(1H,m),3.12-3.20(1H,m),3.49-3.57(3H,m),4.01-4.05(2H,m),4.46(1H,t,8.8Hz),4.62(1H,dd,J=7.3,15.1Hz),4.91(1H,dJ=14.7Hz),.68(1H,d,J=1.0Hz),7.73(1H,d,J=1.4Hz),8.27(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),10.56(1H,brs),12.84(1H,s).
222	1.43(3H,d,J=6.4Hz),1.62-1.71(1H,m),1.87-1.98(2H,m),2.18-2.23(1H,m),2.66(2H,d,J=7.8Hz),2.89-2.99(1H,m),3.12-3.21(1H,m),3.48-3.57(3H,m),4.01-4.05(2H,m),4.43-4.48(1H,m),4.60-4.66(1H,m),4.92(1H,d,J=12.2Hz),7.67(1H,s),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.27(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),10.42(1H,brs),12.84(1H,s).
225	1.42(3H,d,J=6.4Hz),1.60-1.70(1H,m),1.86-1.97(4H,m),2.23-2.26(3H,m),3.13(3H,s),3.15-3.20(1H,m),3.40-3.60(4H,m),4.62-4.67(1H,m),4.95(1H,d,J=15.1Hz),7.65(1H,d,J=0.9Hz),7.74(1H,d,J=1.5Hz),8.38(1H,d,J=1.9Hz),8.82(1H,d,J=2.4Hz),10.08(1H,brs),12.93(1H,s).
226	1.45(3H,d,J=6.3Hz),1.63-1.73(1H,m),1.84-1.97(4H,m),2.18-2.27(3H,m),3.13(3H,s),3.16-3.20(1H,m),3.39-3.59(4H,m),4.63(1H,dd,J=7.3,15.1Hz),4.90(1H,d,J=12.2Hz),7.68(1H,d,J=1.0Hz),7.74(1H,d,J=1.0Hz),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=1.9Hz),10.75(1H,brs),12.92(1H,s).
227	1.22(3H,d,J=6.9Hz),1.32(3H,d,J=6.3Hz),1.84-1.91(2H,m),2.23-2.27(2H,m),2.65(3H,d,J=4.9Hz),3.13(3H,s),3.56-3.61(3H,m),4.58(1H,dd,J=5.9,15.2Hz),4.76(1H,dd,J=3.9,4.7Hz),.67(1H,s),7.74(1H,s),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=1.9Hz),10.57(1H,brs),12.91(1H,s).
271	1.19(3H,d,J=6.9Hz),1.30(3H,d,J=6.3Hz),1.60-1.72(2H,m),1.90-1.98(2H,m),2.28(3H,s),2.52-2.58(1H,m),2.65(3H,d,J=5.3Hz),3.05(2H,t,J=11.2Hz),3.52-3.64(1H,m),4.00(2H,d,J=13.2Hz),4.55-4.80(2H,m),7.30(1H,s),7.40(1H,s),8.42(1H,d,J=2.5Hz),8.75(1H,d,J=2.0Hz),9.80-9.90(1H,brs),12.97(1H,s).
314	1.45(3H,d,J=6.3Hz),1.55-1.72(3H,m),1.90-2.00(4H,m),2.15-2.25(1H,m),2.55-2.65(1H,m),3.20-3.32(3H,m),3.45-3.55(2H,m),4.45(2H,d,J=13.2Hz),4.59-4.67(1H,m),4.85-4.95(1H,m),7.69(1H,d,J=1.5Hz),7.72(1H,d,J=1.4Hz),8.14(1H,dd,J=1.9,15.1Hz),8.75(1H,t,J=0.9Hz),10.75(1H,brs),12.90(1H,s).
315	1.42(3H,d,J=6.4Hz),1.55-1.70(3H,m),1.85-2.00(4H,m),2.15-2.25(1H,m),2.54-2.65(1H,m),3.10-3.22(3H,m),3.45-3.60(2H,m),4.23(2H,d,J=13.2Hz),4.55-4.65(1H,m),4.85-4.95(1H,m),7.65(1H,d,J=1.0Hz),7.75(1H,s),8.13(1H,dd,J=2.0,15.1Hz),8.75(1H,s),10.67(1H,brs),12.90(1H,s).

以下の表 2 8 ~ 4 1 に他の本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法、若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

(表 28)



No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A1	EtN(Me)-	4-Cl-2-The	A40	2-Me-pyrr	4-Cl-2-The
A2	nPrN(Me)-	4-Cl-2-The	A41	3-Me-pyrr	4-Cl-2-The
A3	iPrN(Me)-	4-Cl-2-The	A42	3,4-diMe-pyrr	4-Cl-2-The
A4	iBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A43	3,3-diMe-pyrr	4-Cl-2-The
A5	sBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A44	2-Me-pipe	4-Cl-2-The
A6	tBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A45	3-Me-pipe	4-Cl-2-The
A7	tBuCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A46	4-Me-pipe	4-Cl-2-The
A8	cPenN(Me)-	4-Cl-2-The	A47	3,3-diMe-pipe	4-Cl-2-The
A9	cPrCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A48	4,4-diMe-pipe	4-Cl-2-The
A10	cBuCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A49	EtN(Me)-	4-Me-2-The
A11	MeO H(Me)CH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A50	nPrN(Me)-	4-Me-2-The
A12	nPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A51	sBuN(Me)-	4-Me-2-The
A13	nBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A52	tBuN(Me)-	4-Me-2-The
A14	iPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A53	tBuCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A15	iBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A54	cPrN(Me)-	4-Me-2-The
A16	sBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A55	cPenN(Me)-	4-Me-2-The
A17	tBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A56	cPrCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A18	tBuCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A57	cBuCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A19	cPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A58	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A20	cBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A59	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	4-Me-2-The
A21	cPenN(Et)-	4-Cl-2-The	A60	MeOCH(Me)CH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A22	cHexN(Et)-	4-Cl-2-The	A61	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A23	cPrCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A62	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A24	cBuCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A63	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A25	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A64	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	4-Me-2-The
A26	MeOCH ₂ CH(Me)N(Et)-	4-Cl-2-The	A65	Et ₂ N-	4-Me-2-The
A27	MeOCH(Me)CH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A66	nPrN(Et)-	4-Me-2-The
A28	(MeO(CH ₂) ₂) ₂ N-	4-Cl-2-The	A67	nBuN(Et)-	4-Me-2-The
A29	MeO(CH ₂) ₂ -N(cPr)-	4-Cl-2-The	A68	iPrN(Et)-	4-Me-2-The
A30	MeO(CH ₂) ₂ -N(cBu)-	4-Cl-2-The	A69	iBuN(Et)-	4-Me-2-The
A31	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A70	sBuN(Et)-	4-Me-2-The
A32	nPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A71	tBuN(Et)-	4-Me-2-The
A33	iPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A72	tBuCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The
A34	MeO(CH ₂) ₃ N(Et)-	4-Cl-2-The	A73	cPrN(Et)-	4-Me-2-The
A35	2-Me-azet	4-Cl-2-The	A74	cBuN(Et)-	4-Me-2-The
A36	3-Me-azet	4-Cl-2-The	A75	cPenN(Et)-	4-Me-2-The
A37	3,3-diMe-azet	4-Cl-2-The	A76	cHexN(Et)-	4-Me-2-The
A38	cPrCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A77	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Br-2-The
A39	cBuCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A78	pipe	4-Br-2-The

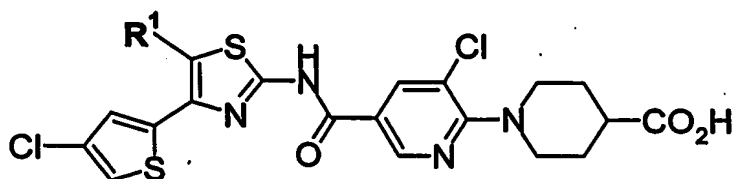
(表 2 8 続き)

No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A79	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A123	Me ₂ N-	4-F-2-The
A80	MeOCH ₂ CH(Me)N(Et)-	4-Me-2-The	A124	nBuN(Me)-	4-F-2-The
A81	MeOCH(Me)CH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A125	cHexN(Me)-	4-F-2-The
A82	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A126	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-F-2-The
A83	nPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A127	pipe	4-F-2-The
A84	iPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A128	Me ₂ N-	4-Et-2-The
A85	MeO(CH ₂) ₃ N(Et)-	4-Me-2-The	A129	nBuN(Me)-	4-Et-2-The
A86	azet	4-Me-2-The	A130	cHexN(Me)-	4-Et-2-The
A87	pyrr	4-Me-2-The	A131	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Et-2-The
A88	pipe	4-Me-2-The	A132	pipe	4-Et-2-The
A89	Azepan-1-yl	4-Me-2-The	A133	Me ₂ N-	5-Cl-2-The
A90	Azocan-1-yl	4-Me-2-The	A134	nBuN(Me)-	5-Cl-2-The
A91	2-Me-azet	4-Me-2-The	A135	cHexN(Me)-	5-Cl-2-The
A92	3-Me-azet	4-Me-2-The	A136	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	5-Cl-2-The
A93	3,3-diMe-azet	4-Me-2-The	A137	pipe	5-Cl-2-The
A94	2-Me-pyrr	4-Me-2-The	A138	Me ₂ N-	4-F-Ph
A95	3-Me-pyrr	4-Me-2-The	A139	cHexN(Me)-	4-F-Ph
A96	3,4-diMe-pyrr	4-Me-2-The	A140	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-F-Ph
A97	3,3-diMe-pyrr	4-Me-2-The	A141	Me ₂ N-	3-Cl-Ph
A98	2-Me-pipe	4-Me-2-The	A142	nBuN(Me)-	3-Cl-Ph
A99	3-Me-pipe	4-Me-2-The	A143	cHex(Me)-	3-Cl-Ph
A100	4-Me-pipe	4-Me-2-The	A144	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	3-Cl-Ph
A101	3,3-diMe-pipe	4-Me-2-The	A145	pipe	3-Cl-Ph
A102	4,4-diMe-pipe	4-Me-2-The	A146	Me ₂ N-	3-F ₃ C-Ph
A103	Me ₂ N-	4-Br-2-The	A147	nBuN(Me)-	3-F ₃ C-Ph
A104	nBuN(Me)-	4-Br-2-The	A148	cHexN(Me)-	3-F ₃ C-Ph
A105	cHexN(Me)-	4-Br-2-The	A149	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	3-F ₃ C-Ph
A106	2-Et-azet	4-Cl-2-The	A150	2-Et-azet	4-Me-2-The
A107	3-Et-azet	4-Cl-2-The	A151	3-Et-azet	4-Me-2-The
A108	2-Et-pyrr	4-Cl-2-The	A152	2-Et-pyrr	4-Me-2-The
A109	3-Et-pyrr	4-Cl-2-The	A153	3-Et-pyrr	4-Me-2-The
A110	2-Et-pipe	4-Cl-2-The	A154	2-Et-pipe	4-Me-2-The
A111	3-Et-pipe	4-Cl-2-The	A155	3-Et-pipe	4-Me-2-The
A112	4-Et-pipe	4-Cl-2-The	A156	4-Et-pipe	4-Me-2-The
A113	2-MeOCH ₂ -azet	4-Cl-2-The	A157	2-MeOCH ₂ -azet	4-Me-2-The
A114	3-MeOCH ₂ -azet	4-Cl-2-The	A158	3-MeOCH ₂ -azet	4-Me-2-The
A115	2-MeOCH ₂ -pyrr	4-Cl-2-The	A159	2-MeOCH ₂ -pyrr	4-Me-2-The
A116	3-MeOCH ₂ -pyrr	4-Cl-2-The	A160	3-MeOCH ₂ -pyrr	4-Me-2-The
A117	2-MeOCH ₂ -pipe	4-Cl-2-The	A161	2-MeOCH ₂ -pipe	4-Me-2-The
A118	3-MeOCH ₂ -pipe	4-Cl-2-The	A162	3-MeOCH ₂ -pipe	4-Me-2-The
A119	4-MeOCH ₂ -pipe	4-Cl-2-The	A163	4-MeOCH ₂ -pipe	4-Me-2-The
A120	3-MeO-azet	4-Cl-2-The	A164	3-MeO-azet	4-Me-2-The
A121	3-MeO-pyrr	4-Cl-2-The	A165	3-MeO-pyrr	4-Me-2-The
A122	3-MeO-pipe	4-Cl-2-The	A166	3-MeO-pipe	4-Me-2-The

(表 2 8 続き)

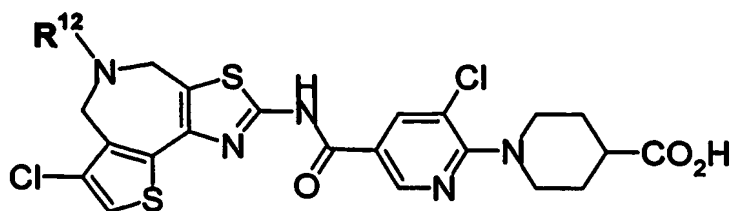
No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A167	4-MeO-pipe	4-Cl-2-The	A172	4-MeO-pipe	4-Me-2-The
A168	3-F-azet	4-Cl-2-The	A173	3-F-azet	4-Me-2-The
A169	3-F-pyrr	4-Cl-2-The	A174	3-F-pyrr	4-Me-2-The
A170	3-F-pipe	4-Cl-2-The	A175	3-F-pipe	4-Me-2-The
A171	4-F-pipe	4-Cl-2-The	A176	4-F-pipe	4-Me-2-The

(表 2 9)



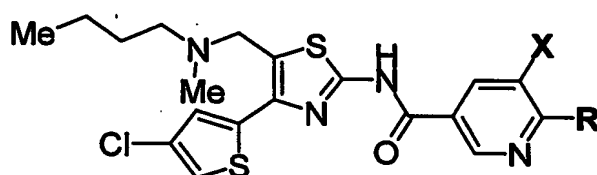
No	R ¹	No	R ¹
B1	Me ₂ NCH(Me)-	B15	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-(CH ₂) ₃ -
B2	Me ₂ NC(Me) ₂ -	B16	pipe-CH(Me)-
B3	Me ₂ N(CH ₂) ₂ -	B17	pipe-C(Me) ₂ -
B4	Me ₂ N(CH ₂) ₃ -	B18	pipe-(CH ₂) ₂ -
B5	nBuN(Me)-CH(Me)-	B19	pipe-(CH ₂) ₃ -
B6	nBuN(Me)-C(Me) ₂ -	B20	(Azepan-1-yl)-CH(Me)-
B7	nBuN(Me)-(CH ₂) ₃ -	B21	(Azepan-1-yl)-C(Me) ₂ -
B8	cHexN(Me)-CH(Me)-	B22	(Azepan-1-yl)-(CH ₂) ₂ -
B9	cHexN(Me)-C(Me) ₂ -	B23	(Azepan-1-yl)-(CH ₂) ₃ -
B10	cHexN(Me)-(CH ₂) ₂ -	B24	(Azocan-1-yl)-CH(Me)-
B11	cHexN(Me)-(CH ₂) ₃ -	B25	(Azocan-1-yl)-C(Me) ₂ -
B12	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-CH(Me)-	B26	(Azocan-1-yl)-(CH ₂) ₂ -
B13	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-C(Me) ₂ -	B27	(Azocan-1-yl)-(CH ₂) ₃ -
B14	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-(CH ₂) ₂ -		

(表 3 0)



No	R ¹²	No	R ¹²	No	R ¹²
C1	Me	C8	tBuCH ₂ -	C15	MeOCH ₂ CH(Me)-
C2	Et	C9	cPr	C16	MeOCH(Me)CH ₂ -
C3	nPr	C10	cBu	C17	EtO(CH ₂) ₂ -
C4	iPr	C11	cPen	C18	nPrO(CH ₂) ₂ -
C5	iBu	C12	cHex	C19	iPrO(CH ₂) ₂ -
C6	sBu	C13	cPrCH ₂ -	C20	MeO(CH ₂) ₃ -
C7	tBu	C14	cBuCH ₂ -		

(表 3 1)



No	X	R	No	X	R
D1	Cl	3-HO ₂ C-pipe	D21	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
D2	Cl	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D22	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
D3	Cl	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	D23	Cl	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
D4	Cl	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	D24	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
D5	Cl	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	D25	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
D6	Cl	4-HO-pipe	D26	Cl	HO ₂ CCH ₂ O-
D7	Cl	3-HO-pipe	D27	F	4-HO ₂ C-pipe
D8	Cl	3-HO-pyrr	D28	F	3-HO ₂ C-pipe
D9	Cl	4-HOCH ₂ -pipe	D29	F	3-HO ₂ C-pyrr
D10	Cl	3-HO-4-HO ₂ C-pipe	D30	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D11	Cl	4-HO-4-HO ₂ C-pipe	D31	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
D12	Cl	4-HO-4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D32	F	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
D13	Cl	4-HO ₂ CCH(OH)-pipe	D33	F	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
D14	Cl	HO(CH ₂) ₂ NH-	D34	F	4-HO-pipe
D15	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	D35	F	3-HO-pipe
D16	Cl	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	D36	F	3-HO-pyrr
D17	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-	D37	F	4-HOCH ₂ -pipe
D18	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-	D38	F	4-HO ₂ CCH ₂ O-pipe
D19	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	D39	F	3-HO-4-HO ₂ C-pipe
D20	Cl	HO ₂ CCH ₂ NH-	D40	F	4-HO-4-HO ₂ C-pipe

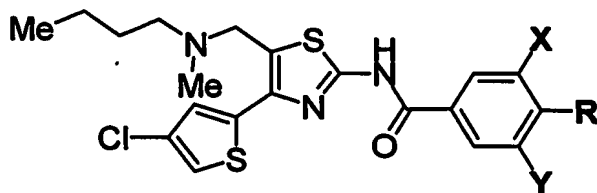
(表 3 1 続き)

No	X	R	No	X	R
D41	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D85	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
D42	F	4-HO ₂ CCH(OH)-pipe	D86	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
D43	F	HO(CH ₂) ₃ NH-	D87	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
D44	F	HO(CH ₂) ₂ NH-	D88	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
D45	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	D89	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
D46	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	D90	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
D47	F	HO(CH ₂) ₃ O-	D91	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
D48	F	HO(CH ₂) ₂ O-	D92	F	HO ₂ CCH ₂ O-
D49	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	D93	Me	4-HO ₂ C-pipe
D50	H	4-HO ₂ C-pipe	D94	Me	3-HO ₂ C-pipe
D51	H	3-HO ₂ C-pipe	D95	Me	3-HO ₂ C-pyrr
D52	H	3-HO ₂ C-pyrr	D96	Me	3-HO ₂ C-azet
D53	H	3-HO ₂ C-azet	D97	Me	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D54	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D98	Me	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
D55	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	D99	Me	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
D56	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	D100	Me	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
D57	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	D101	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
D58	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	D102	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
D59	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	D103	Me	HO ₂ CCH ₂ NH-
D60	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	D104	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
D61	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	D105	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
D62	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	D106	Me	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
D63	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	D107	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
D64	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	D108	Me	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
D65	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	D109	Me	HO ₂ CCH ₂ O-
D66	H	HO ₂ CCH ₂ O-	D110	MeO	4-HO ₂ C-pipe
D67	Br	4-HO ₂ C-pipe	D111	MeO	3-HO ₂ C-pipe
D68	Br	3-HO ₂ C-pipe	D112	MeO	3-HO ₂ C-pyrr
D69	Br	3-HO ₂ C-pyrr	D113	MeO	3-HO ₂ C-azet
D70	Br	3-HO ₂ C-azet	D114	MeO	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D71	Br	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D115	MeO	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
D72	Br	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	D116	MeO	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
D73	Br	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	D117	MeO	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
D74	Br	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	D118	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
D75	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	D119	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
D76	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	D120	MeO	HO ₂ CCH ₂ NH-
D77	Br	HO ₂ CCH ₂ NH-	D121	CF ₃	3-HO ₂ C-pipe
D78	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	D122	CF ₃	3-HO ₂ C-pyrr
D79	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	D123	CF ₃	3-HO ₂ C-azet
D80	Br	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	D124	CF ₃	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D81	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	D125	CF ₃	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
D82	Br	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	D126	CF ₃	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
D83	Br	HO ₂ CCH ₂ O-	D127	CF ₃	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
D84	CF ₃	4-HO ₂ C-pipe	D128	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-

(表 3 1 続き)

No	X	R	No	X	R
D129	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	D137	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
D130	CF ₃	HO ₂ CCH ₂ NH-	D138	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
D131	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	D139	MeO	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
D132	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	D140	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
D133	CF ₃	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	D141	MeO	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
D134	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	D142	MeO	HO ₂ CCH ₂ O-
D135	CF ₃	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	D143	Cl	3-HO ₂ C-azet
D136	CF ₃	HO ₂ CCH ₂ O-	D144	F	3-HO ₂ C-azet

(表 3 2)



No	X	Y	R	No	X	Y	R
E1	F	H	HO(CH ₂) ₃ NH-	E27	F	F	HO(CH ₂) ₂ NH-
E2	F	H	HO(CH ₂) ₂ NH-	E28	F	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
E3	F	H	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	E29	F	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-
E4	F	H	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	E30	F	F	HO(CH ₂) ₃ O-
E5	F	H	HO(CH ₂) ₃ O-	E31	F	F	HO(CH ₂) ₂ O-
E6	F	H	HO(CH ₂) ₂ O-	E32	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
E7	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E33	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E8	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E34	F	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
E9	F	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E35	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E10	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E36	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E11	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E37	F	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
E12	F	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E38	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E13	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E39	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E14	F	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E40	F	F	HO ₂ CCH ₂ O-
E15	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ NH-	E41	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ NH-
E16	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ NH-	E42	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ NH-
E17	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	E43	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-
E18	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	E44	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
E19	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ O-	E45	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ O-
E20	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ O-	E46	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ O-
E21	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E47	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E22	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E48	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
E23	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E49	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E24	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E50	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E25	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E51	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ O-
E26	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E52	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-

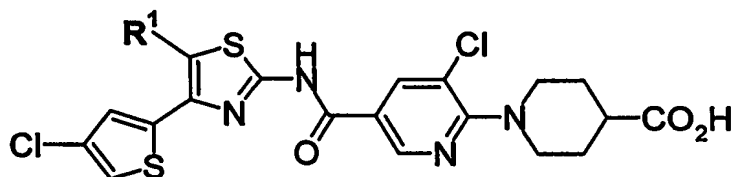
(表 3 2 続き)

No	X	Y	R	No	X	Y	R
E53	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	E97	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E54	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E98	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E55	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E99	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ O-
E56	F	F	HO(CH ₂) ₃ NH-	E100	Me	H	4-HO ₂ C-pipe
E57	H	H	4-HO ₂ C-pipe	E101	Me	H	3-HO ₂ C-pipe
E58	H	H	3-HO ₂ C-pipe	E102	Me	H	3-HO ₂ C-pyrr
E59	H	H	3-HO ₂ C-pyrr	E103	Me	H	3-HO ₂ C-azet
E60	H	H	3-HO ₂ C-azet	E104	Me	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
E61	H	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	E105	Me	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
E62	H	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	E106	Me	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
E63	H	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	E107	Me	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
E64	H	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	E108	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
E65	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E109	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E66	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E110	Me	H	HO ₂ CCH ₂ NH-
E67	H	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E111	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E68	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E112	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E69	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E113	Me	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
E70	H	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E114	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E71	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	E115	Me	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E72	H	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E116	Me	H	HO ₂ CCH ₂ O-
E73	H	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E117	MeO	H	4-HO ₂ C-pipe
E74	Br	H	4-HO ₂ C-pipe	E118	MeO	H	3-HO ₂ C-pipe
E75	Br	H	3-HO ₂ C-pipe	E119	MeO	H	3-HO ₂ C-pyrr
E76	Br	H	3-HO ₂ C-pyrr	E120	MeO	H	3-HO ₂ C-azet
E77	Br	H	3-HO ₂ C-azet	E121	MeO	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
E78	Br	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	E122	MeO	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
E79	Br	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	E123	MeO	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
E80	Br	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	E124	MeO	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
E81	Br	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	E125	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
E82	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E126	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E83	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E127	MeO	H	HO ₂ CCH ₂ NH-
E84	Br	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E128	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E85	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E129	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E86	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E130	MeO	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
E87	Br	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E131	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E88	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	E132	MeO	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E89	Br	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E133	MeO	H	HO ₂ CCH ₂ O-
E90	Br	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E134	Cl	H	4-HO ₂ C-pipe
E91	CF ₃	H	4-HO ₂ C-pipe	E135	Cl	H	3-HO ₂ C-pipe
E92	CF ₃	H	3-HO ₂ C-pipe	E136	Cl	H	3-HO ₂ C-pyrr
E93	CF ₃	H	3-HO ₂ C-pyrr	E137	Cl	H	3-HO ₂ C-azet
E94	CF ₃	H	3-HO ₂ C-azet	E138	Cl	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
E95	CF ₃	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	E139	Cl	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
E96	CF ₃	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	E140	Cl	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr

(表 3 2 続き)

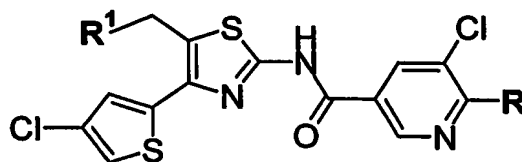
No	X	Y	R	No	X	Y	R
E141	CF ₃	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	E151	Cl	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
E142	CF ₃	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	E152	F	H	4-HO ₂ C-pipe
E143	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E153	F	H	3-HO ₂ C-pipe
E144	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E154	F	H	3-HO ₂ C-pyrr
E145	CF ₃	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E155	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E146	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E156	F	H	3-HO ₂ C-azet
E147	CF ₃	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E157	F	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
E148	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	E158	F	H	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
E149	CF ₃	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E159	F	H	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
E150	CF ₃	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E160	F	H	3-HO ₂ CCH ₂ -azet

(表 3 3)



No	R ¹	No	R ¹
F1	1-Me-piperidin-2-yl	F8	1-Me-4-F-piperidin-2-yl
F2	1-Me-pyrrolidin-2-yl	F9	1,5-diMe-piperidin-2-yl
F3	1-Me-azepan-2-yl	F10	1-Me-5-nPr-piperidin-2-yl
F4	1-Et-piperidin-2-yl	F11	1-Me-5-nPrO-piperidin-2-yl
F5	1,4-diMe-piperidin-2-yl	F12	1-Me-5-F-piperidin-2-yl
F6	1-Me-4-nPr-piperidin-2-yl	F13	1,6-diMe-piperidin-2-yl
F7	1-Me-4-nPrO-piperidin-2-yl	F14	1-Me-6-nPr-piperidin-2-yl

(表 3 4)

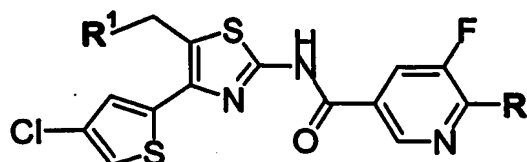


No	R ¹	R	No	R ¹	R
G1	2-Me-pyrr	4-HO ₂ C-pipe	G9	3-Me-pyrr	4-HO ₂ C-pipe
G2	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pipe	G10	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pipe
G3	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pyrr	G11	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pyrr
G4	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-azet	G12	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-azet
G5	2-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	G13	3-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
G6	2-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	G14	3-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
G7	2-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	G15	3-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
G8	2-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	G16	3-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -azet

(表 3 4 続き)

No	R ¹	R	No	R ¹	R
G17	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	G60	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
G18	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	G61	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
G19	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ NH-	G62	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ NH-
G20	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	G63	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
G21	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	G64	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
G22	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	G65	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
G23	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	G66	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
G24	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	G67	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
G25	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ O-	G68	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ O-
G26	iBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe	G69	cBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe
G27	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe	G70	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe
G28	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr	G71	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr
G29	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-azet	G72	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-azet
G30	iBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	G73	cBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
G31	iBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	G74	cBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
G32	iBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	G75	cBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
G33	iBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	G76	cBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
G34	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	G77	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
G35	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	G78	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
G36	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-	G79	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-
G37	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	G80	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
G38	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	G81	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
G39	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	G82	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
G40	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	G83	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
G41	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	G84	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
G42	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-	G85	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-
G43	iPrN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe	G86	Me ₂ N-	4-HO ₂ C-pipe
G44	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe	G87	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-pipe
G45	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr	G88	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-pyrr
G46	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-azet	G89	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-azet
G47	iPrN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	G90	Me ₂ N-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
G48	iPrN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	G91	Me ₂ N-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
G49	iPrN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	G92	Me ₂ N-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
G50	iPrN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	G93	Me ₂ N-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
G51	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	G94	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
G52	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	G95	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
G53	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-	G96	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ NH-
G54	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	G97	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
G55	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	G98	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
G56	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	G99	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
G57	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	G100	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
G58	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	G101	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
G59	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-	G102	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ O-

(表 3 5)

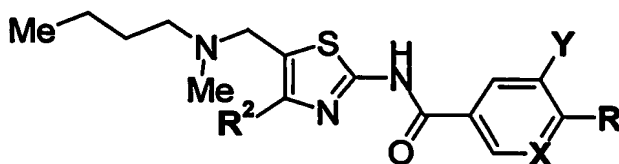


No	R ¹	R	No	R ¹	R
H1	2-Me-pyrr	4-HO ₂ C-pipe	H40	3-Me-pyrr	4-HO ₂ C-pipe
H2	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pipe	H41	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pipe
H3	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pyrr	H42	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-pyrr
H4	2-Me-pyrr	3-HO ₂ C-azet	H43	3-Me-pyrr	3-HO ₂ C-azet
H5	2-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	H44	3-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
H6	2-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	H45	3-Me-pyrr	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
H7	2-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	H46	3-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
H8	2-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	H47	3-Me-pyrr	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
H9	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	H48	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
H10	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	H49	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
H11	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ NH-	H50	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ NH-
H12	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	H51	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
H13	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	H52	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
H14	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	H53	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
H15	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	H54	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
H16	2-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	H55	3-Me-pyrr	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
H17	2-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ O-	H56	3-Me-pyrr	HO ₂ CCH ₂ O-
H18	iBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe	H57	cBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe
H19	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe	H58	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe
H20	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr	H59	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr
H21	iBuN(Me)-	3-HO ₂ C-azet	H60	cBuN(Me)-	3-HO ₂ C-azet
H22	iBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	H61	cBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
H23	iBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	H62	cBuN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
H24	iBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	H63	cBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
H25	iBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	H64	cBuN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
H26	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	H65	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
H27	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	H66	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
H28	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-	H67	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-
H29	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	H68	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
H30	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	H69	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
H31	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	H70	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
H32	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	H71	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
H33	iBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	H72	cBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
H34	iBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-	H73	cBuN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-
H35	iPrN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe	H74	Me ₂ N-	4-HO ₂ C-pipe
H36	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-pipe	H75	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-pipe
H37	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-pyrr	H76	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-pyrr
H38	iPrN(Me)-	3-HO ₂ C-azet	H77	Me ₂ N-	3-HO ₂ C-azet
H39	iPrN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	H78	Me ₂ N-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe

(表 3 5 続き)

No	R ¹	R	No	R ¹	R
H79	iPrN(Me)-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	H91	Me ₂ N-	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
H80	iPrN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	H92	Me ₂ N-	3-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
H81	iPrN(Me)-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	H93	Me ₂ N-	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
H82	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	H94	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
H83	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	H95	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
H84	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ NH-	H96	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ NH-
H85	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	H97	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
H86	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	H98	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
H87	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	H99	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
H88	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	H100	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
H89	iPrN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	H101	Me ₂ N-	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
H90	iPrN(Me)-	HO ₂ CCH ₂ O-	H102	Me ₂ N-	HO ₂ CCH ₂ O-

(表 3 6)



No	R ²	X	Y	R
I1	4-Cl-2-The	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
I2	4-Cl-2-The	N	Cl	4-MeO-pipe
I3	4-Cl-2-The	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
I4	4-Cl-2-The	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
I5	4-Cl-2-The	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
I6	4-Cl-2-The	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
I7	4-Cl-2-The	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
I8	4-Cl-2-The	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
I9	4-Cl-2-The	N	Cl	4-NC-pipe
I10	4-Cl-2-The	N	Cl	3-oxo-pipa
I11	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-HO-pipe
I12	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
I13	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
I14	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-MeO-pipe
I15	4-Cl-2-The	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
I16	4-Cl-2-The	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
I17	4-Cl-2-The	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
I18	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
I19	4-Cl-2-The	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
I20	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
I21	4-Cl-2-The	C-H	Cl	4-NC-pipe
I22	4-Cl-2-The	C-H	Cl	3-oxo-pipa
I23	4-Cl-2-The	C-F	F	4-HO-pipe

(表 3 6 続き)

No	R ²	X	Y	R
124	4-Cl-2-The	C-F	F	4-HOCH ₂ -pipe
125	4-Cl-2-The	C-F	F	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
126	4-Cl-2-The	C-F	F	4-MeO-pipe
127	4-Cl-2-The	C-F	F	MeO(CH ₂) ₃ O-
128	4-Cl-2-The	C-F	F	MeO(CH ₂) ₂ O-
129	4-Cl-2-The	C-F	F	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
130	4-Cl-2-The	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
131	4-Cl-2-The	C-F	F	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
132	4-Cl-2-The	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
133	4-Cl-2-The	C-F	F	4-NC-pipe
134	4-Cl-2-The	C-F	F	3-oxo-pipa
135	4-Me-2-The	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
136	4-Me-2-The	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
137	4-Me-2-The	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
138	4-Me-2-The	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
139	4-Me-2-The	N	Cl	4-HO-pipe
140	4-Me-2-The	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
141	4-Me-2-The	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
142	4-Me-2-The	N	Cl	4-MeO-pipe
143	4-Me-2-The	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
144	4-Me-2-The	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
145	4-Me-2-The	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
146	4-Me-2-The	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
147	4-Me-2-The	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
148	4-Me-2-The	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
149	4-Me-2-The	N	Cl	4-NC-pipe
150	4-Me-2-The	N	Cl	3-oxo-pipa
151	4-Me-2-The	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
152	4-Me-2-The	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
153	4-Me-2-The	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
154	4-Me-2-The	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
155	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-HO-pipe
156	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
157	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
158	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-MeO-pipe
159	4-Me-2-The	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
160	4-Me-2-The	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
161	4-Me-2-The	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
162	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
163	4-Me-2-The	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
164	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
165	4-Me-2-The	C-H	Cl	4-NC-pipe
166	4-Me-2-The	C-H	Cl	3-oxo-pipa
167	4-Me-2-The	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ NH-

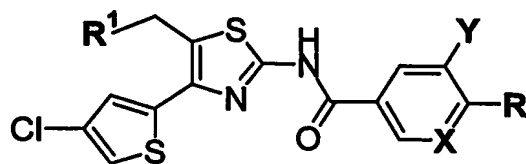
(表 3 6 続き)

No	R ²	X	Y	R
168	4-Me-2-The	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
169	4-Me-2-The	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ O-
170	4-Me-2-The	C-F	F	HO(CH ₂) ₂ O-
171	4-Me-2-The	C-F	F	4-HO-pipe
172	4-Me-2-The	C-F	F	4-HOCH ₂ -pipe
173	4-Me-2-The	C-F	F	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
174	4-Me-2-The	C-F	F	4-MeO-pipe
175	4-Me-2-The	C-F	F	MeO(CH ₂) ₃ O-
176	4-Me-2-The	C-F	F	MeO(CH ₂) ₂ O-
177	4-Me-2-The	C-F	F	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
178	4-Me-2-The	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
179	4-Me-2-The	C-F	F	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
180	4-Me-2-The	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
181	4-Me-2-The	C-F	F	4-NC-pipe
182	4-Me-2-The	C-F	F	3-oxo-pipa
183	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
184	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
185	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
186	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
187	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-HO-pipe
188	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
189	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
190	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-MeO-pipe
191	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
192	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
193	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
194	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
195	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
196	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
197	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	4-NC-pipe
198	3-F ₃ C-Ph	N	Cl	3-oxo-pipa
199	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
1100	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
1101	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
1102	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
1103	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-HO-pipe
1104	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
1105	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
1106	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-MeO-pipe
1107	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
1108	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
1109	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
1110	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
1111	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-

(表 3 6 続き)

No	R ²	X	Y	R
I112	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
I113	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	4-NC-pipe
I114	3-F ₃ C-Ph	C-H	Cl	3-oxo-pipa
I115	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ NH-
I116	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
I117	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	HO(CH ₂) ₃ O-
I118	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	HO(CH ₂) ₂ O-
I119	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-HO-pipe
I120	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-HOCH ₂ -pipe
I121	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
I122	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-MeO-pipe
I123	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	MeO(CH ₂) ₃ O-
I124	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	MeO(CH ₂) ₂ O-
I125	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
I126	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
I127	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
I128	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
I129	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	4-NC-pipe
I130	3-F ₃ C-Ph	C-F	F	3-oxo-pipa

(表 3 7)



No	R ¹	X	Y	R
J1	cBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J2	cBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J3	cBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J4	cBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J5	cBuN(Me)-	N	Cl	4-HO-pipe
J6	cBuN(Me)-	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J7	cBuN(Me)-	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J8	cBuN(Me)-	N	Cl	4-MeO-pipe
J9	cBuN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J10	cBuN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J11	cBuN(Me)-	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J12	cBuN(Me)-	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J13	cBuN(Me)-	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J14	cBuN(Me)-	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J15	cBuN(Me)-	N	Cl	4-NC-pipe
J16	cBuN(Me)-	N	Cl	3-oxo-pipa

(表 3 7 続き)

No	R ¹	X	Y	R
J17	cBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J18	cBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J19	cBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J20	cBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J21	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
J22	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J23	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J24	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J25	cBuN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J26	cBuN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J27	cBuN(Me)-	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J28	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J29	cBuN(Me)-	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J30	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J31	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
J32	cBuN(Me)-	C-H	Cl	3-oxo-pipa
J33	iBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J34	iBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J35	iBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J36	iBuN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J37	iBuN(Me)-	N	Cl	4-HO-pipe
J38	iBuN(Me)-	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J39	iBuN(Me)-	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J40	iBuN(Me)-	N	Cl	4-MeO-pipe
J41	iBuN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J42	iBuN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J43	iBuN(Me)-	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J44	iBuN(Me)-	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J45	iBuN(Me)-	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J46	iBuN(Me)-	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J47	iBuN(Me)-	N	Cl	4-NC-pipe
J48	iBuN(Me)-	N	Cl	3-oxo-pipa
J49	iBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J50	iBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J51	iBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J52	iBuN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J53	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
J54	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J55	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J56	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J57	iBuN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J58	iBuN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J59	iBuN(Me)-	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J60	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe

(表 3 7 続き)

No	R ¹	X	Y	R
J61	iBuN(Me)-	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J62	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J63	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
J64	iBuN(Me)-	C-H	Cl	3-oxo-pipa
J65	pipe	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J66	pipe	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J67	pipe	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J68	pipe	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J69	pipe	N	Cl	4-HO-pipe
J70	pipe	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J71	pipe	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J72	pipe	N	Cl	4-MeO-pipe
J73	pipe	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J74	pipe	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J75	pipe	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J76	pipe	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J77	pipe	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J78	pipe	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J79	pipe	N	Cl	4-NC-pipe
J80	pipe	N	Cl	3-oxo-pipa
J81	pipe	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J82	pipe	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J83	pipe	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J84	pipe	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J85	pipe	C-H	Cl	4-HO-pipe
J86	pipe	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J87	pipe	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J88	pipe	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J89	pipe	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J90	pipe	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J91	pipe	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J92	pipe	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J93	pipe	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J94	pipe	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J95	pipe	C-H	Cl	4-NC-pipe
J96	pipe	C-H	Cl	3-oxo-pipa
J97	2-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J98	2-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J99	2-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J100	2-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J101	2-Me-pyrr	N	Cl	4-HO-pipe
J102	2-Me-pyrr	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J103	2-Me-pyrr	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J104	2-Me-pyrr	N	Cl	4-MeO-pipe

(表 3 7 続き)

No	R ¹	X	Y	R
J105	2-Me-pyrr	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J106	2-Me-pyrr	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J107	2-Me-pyrr	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J108	2-Me-pyrr	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J109	2-Me-pyrr	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J110	2-Me-pyrr	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J111	2-Me-pyrr	N	Cl	4-NC-pipe
J112	2-Me-pyrr	N	Cl	3-oxo-pipa
J113	2-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J114	2-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J115	2-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J116	2-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J117	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO-pipe
J118	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J119	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J120	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J121	2-Me-pyrr	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J122	2-Me-pyrr	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J123	2-Me-pyrr	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J124	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J125	2-Me-pyrr	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J126	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J127	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-NC-pipe
J128	2-Me-pyrr	C-H	Cl	3-oxo-pipa
J129	3-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J130	3-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J131	3-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J132	3-Me-pyrr	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J133	3-Me-pyrr	N	Cl	4-HO-pipe
J134	3-Me-pyrr	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J135	3-Me-pyrr	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J136	3-Me-pyrr	N	Cl	4-MeO-pipe
J137	3-Me-pyrr	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J138	3-Me-pyrr	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J139	3-Me-pyrr	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J140	3-Me-pyrr	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J141	3-Me-pyrr	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J142	3-Me-pyrr	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J143	3-Me-pyrr	N	Cl	4-NC-pipe
J144	3-Me-pyrr	N	Cl	3-oxo-pipa
J145	3-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J146	3-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J147	3-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J148	3-Me-pyrr	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-

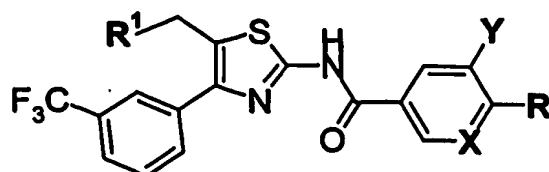
(表 3 7 続き)

No	R ¹	X	Y	R
J149	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO-pipe
J150	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J151	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J152	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J153	3-Me-pyrr	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J154	3-Me-pyrr	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J155	3-Me-pyrr	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J156	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J157	3-Me-pyrr	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J158	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J159	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-NC-pipe
J160	3-Me-pyrr	C-H	Cl	3-oxo-pipa
J161	iPrN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J162	iPrN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J163	iPrN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J164	iPrN(Me)-	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J165	iPrN(Me)-	N	Cl	4-HO-pipe
J166	iPrN(Me)-	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J167	iPrN(Me)-	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J168	iPrN(Me)-	N	Cl	4-MeO-pipe
J169	iPrN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J170	iPrN(Me)-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J171	iPrN(Me)-	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J172	iPrN(Me)-	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J173	iPrN(Me)-	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J174	iPrN(Me)-	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J175	iPrN(Me)-	N	Cl	4-NC-pipe
J176	iPrN(Me)-	N	Cl	3-oxo-pipa
J177	iPrN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J178	iPrN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J179	iPrN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J180	iPrN(Me)-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J181	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
J182	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J183	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J184	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J185	iPrN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J186	iPrN(Me)-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J187	iPrN(Me)-	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J188	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J189	iPrN(Me)-	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J190	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J191	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
J192	iPrN(Me)-	C-H	Cl	3-oxo-pipa

(表 3 7 続き)

No	R ¹	X	Y	R
J193	Me ₂ N-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J194	Me ₂ N-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J195	Me ₂ N-	N	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J196	Me ₂ N-	N	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J197	Me ₂ N-	N	Cl	4-HO-pipe
J198	Me ₂ N-	N	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J199	Me ₂ N-	N	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J200	Me ₂ N-	N	Cl	4-MeO-pipe
J201	Me ₂ N-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J202	Me ₂ N-	N	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J203	Me ₂ N-	N	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J204	Me ₂ N-	N	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J205	Me ₂ N-	N	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J206	Me ₂ N-	N	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J207	Me ₂ N-	N	Cl	4-NC-pipe
J208	Me ₂ N-	N	Cl	3-oxo-pipa
J209	Me ₂ N-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ NH-
J210	Me ₂ N-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
J211	Me ₂ N-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-
J212	Me ₂ N-	C-H	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-
J213	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-HO-pipe
J214	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-HOCH ₂ -pipe
J215	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-HO(CH ₂) ₂ -pipe
J216	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
J217	Me ₂ N-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₃ O-
J218	Me ₂ N-	C-H	Cl	MeO(CH ₂) ₂ O-
J219	Me ₂ N-	C-H	Cl	H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₃ NH-
J220	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
J221	Me ₂ N-	C-H	Cl	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH-
J222	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
J223	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-NC-pipe
J224	Me ₂ N-	C-H	Cl	3-oxo-pipa

(表 3 8)



No	R ¹	X	Y	R
K1	nBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K2	nBuN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K3	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
K4	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K5	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K6	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K7	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
K8	cBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K9	cBuN(Me)-	C-F	F	4-HO-pipe
K10	cBuN(Me)-	C-F	F	4-MeO-pipe
K11	cBuN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K12	cBuN(Me)-	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K13	cBuN(Me)-	C-F	F	4-NC-pipe
K14	cBuN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K15	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
K16	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K17	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K18	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K19	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
K20	iBuN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K21	iBuN(Me)-	C-F	F	4-HO-pipe
K22	iBuN(Me)-	C-F	F	4-MeO-pipe
K23	iBuN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K24	iBuN(Me)-	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K25	iBuN(Me)-	C-F	F	4-NC-pipe
K26	iBuN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K27	pipe	C-H	Cl	4-HO-pipe
K28	pipe	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K29	pipe	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K30	pipe	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K31	pipe	C-H	Cl	4-NC-pipe
K32	pipe	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K33	pipe	C-F	F	4-HO-pipe
K34	pipe	C-F	F	4-MeO-pipe
K35	pipe	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K36	pipe	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K37	pipe	C-F	F	4-NC-pipe

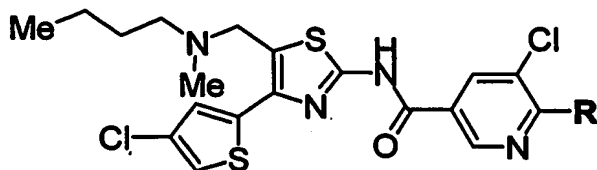
(表 3 8 続き)

No	R ¹	X	Y	R
K38	pipe	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K39	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO-pipe
K40	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K41	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K42	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K43	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-NC-pipe
K44	2-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K45	2-Me-pyrr	C-F	F	4-HO-pipe
K46	2-Me-pyrr	C-F	F	4-MeO-pipe
K47	2-Me-pyrr	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K48	2-Me-pyrr	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K49	2-Me-pyrr	C-F	F	4-NC-pipe
K50	2-Me-pyrr	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K51	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-HO-pipe
K52	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K53	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K54	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K55	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-NC-pipe
K56	3-Me-pyrr	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K57	3-Me-pyrr	C-F	F	4-HO-pipe
K58	3-Me-pyrr	C-F	F	4-MeO-pipe
K59	3-Me-pyrr	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K60	3-Me-pyrr	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K61	3-Me-pyrr	C-F	F	4-NC-pipe
K62	3-Me-pyrr	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K63	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-HO-pipe
K64	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K65	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K66	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K67	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-NC-pipe
K68	iPrN(Me)-	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K69	iPrN(Me)-	C-F	F	4-HO-pipe
K70	iPrN(Me)-	C-F	F	4-MeO-pipe
K71	iPrN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K72	iPrN(Me)-	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K73	iPrN(Me)-	C-F	F	4-NC-pipe
K74	iPrN(Me)-	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe
K75	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-HO-pipe
K76	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-MeO-pipe
K77	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K78	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K79	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-NC-pipe
K80	Me ₂ N-	C-H	Cl	4-H ₂ NOC-pipe
K81	Me ₂ N-	C-F	F	4-HO-pipe

(表 3 8 続き)

No	R ¹	X	Y	R
K82	Me ₂ N-	C-F	F	4-MeO-pipe
K83	Me ₂ N-	C-F	F	4-H ₂ O ₃ P-pipe
K84	Me ₂ N-	C-F	F	4-(EtO) ₂ (O)P-pipe
K85	Me ₂ N-	C-F	F	4-NC-pipe
K86	Me ₂ N-	C-F	F	4-H ₂ NOC-pipe

(表 3 9)

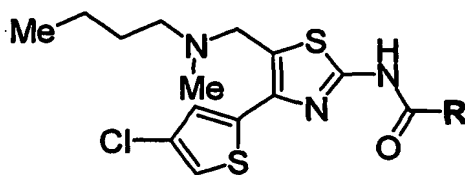


No	R	No	R
L1	3-HOCH ₂ -pyrr	L29	3-H ₂ O ₃ P (CH ₂) ₂ -pyrr
L2	3-HO(CH ₂) ₂ -pyrr	L30	3-H ₂ O ₃ P CH ₂ -azet
L3	3-HOCH ₂ -azet	L31	3-H ₂ O ₃ P (CH ₂) ₂ -azet
L4	3-HO(CH ₂) ₂ -azet	L32	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH-
L5	3-HO-azet	L33	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ N(Me)-
L6	MeO(CH ₂) ₂ NH-	L34	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ N(Me)-
-L7	MeO(CH ₂) ₂ NH-	L35	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ O-
L8	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	L36	(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ O-
L9	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	L37	3-(EtO) ₂ (O)P-pipe
L10	3-MeO-pipe	L38	3-(EtO) ₂ (O)P-pyrr
L11	3-MeO-pyrr	L39	4-(EtO) ₂ (O)P-CH ₂ -pipe
L12	4-MeOCH ₂ -pipe	L40	4-(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -pipe
L13	4-MeO(CH ₂) ₂ -pipe	L41	3-(EtO) ₂ (O)P-CH ₂ -pyrr
L14	3-MeOCH ₂ -pyrr	L42	3-(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -pyrr
L15	3-MeO(CH ₂) ₂ -pyrr	L43	3-(EtO) ₂ (O)P-CH ₂ -azet
L16	3-MeOCH ₂ -azet	L44	3-(EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -azet
L17	3-MeO(CH ₂) ₂ -azet	L45	HOCH(Me)(CH ₂) ₂ NH-
L18	NC-(CH ₂) ₃ NH-	L46	HOCH(Me)CH ₂ NH-
L19	NC-(CH ₂) ₂ NH-	L47	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ NH-
L20	NC-(CH ₂) ₃ N(Me)-	L48	HOCH(Me)(CH ₂) ₂ N(Me)-
L21	NC-(CH ₂) ₂ N(Me)-	L49	HOCH(Me)CH ₂ N(Me)-
L22	NC-(CH ₂) ₃ O-	L50	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ N(Me)-
L23	NC-(CH ₂) ₂ O-	L51	HOCH(Me)(CH ₂) ₂ O-
L24	3-NC-pipe	L52	HOCH(Me)CH ₂ O-
L25	3-NC-pyrr	L53	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O-
L26	4-NC-CH ₂ -pipe	L54	Mor
L27	4-NC-(CH ₂) ₂ -pipe	L55	MsNH(CH ₂) ₃ -NH-
L28	3-NCCH ₂ -pyrr	L56	MsNH(CH ₂) ₂ -N(Me)-

(表 3 9 続き)

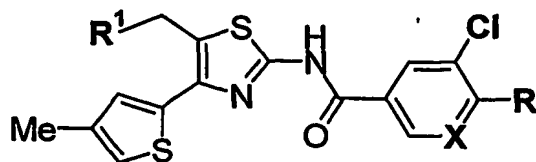
No	R	No	R
L57	3-NC(CH ₂) ₂ -pyrr	L73	MsNH(CH ₂) ₃ -N(Me)-
L58	3-NCCH ₂ -azet	L74	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -NH-
L59	3-NC(CH ₂) ₂ -azet	L75	HO ₃ S-(CH ₂) ₂ -N(Me)-
L60	4-Me-3-oxo-pipa	L76	HO ₃ S-(CH ₂) ₃ -N(Me)-
L61	5-oxo-1,4-diazepan-1-yl	L77	3-THP-O-
L62	Me ₂ NOC-pipe	L78	4-THP-O-
L63	3-F-pyrr	L79	2-THF-CH ₂ O-
L64	4-F-pipe	L80	3-THF-CH ₂ O-
L65	4-(tetrazol-5-yl)-pipe	L81	3-THF-NH-
L66	4-H ₂ O ₃ P-(CH ₂) ₂ -pipe	L82	4-THP-NH-
L67	3-H ₂ O ₃ P-CH ₂ -pyrr	L83	2-THF-CH ₂ NH-
L68	H ₂ NO ₂ S-(CH ₂) ₂ -NH-	L84	3-THF-CH ₂ NH-
L69	H ₂ NO ₂ S-(CH ₂) ₃ -NH-	L85	3-THF-N(Me)-
L70	H ₂ NO ₂ S-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	L86	4-THP-N(Me)-
L71	H ₂ NO ₂ S-(CH ₂) ₃ -N(Me)-	L87	2-THF-CH ₂ N(Me)-
L72	HO ₃ S-(CH ₂) ₂ -NH-	L88	3-THF-CH ₂ N(Me)-

(表 4 0)



No	R	No	R
M1	quinolin-2-yl	M5	quinolin-7-yl
M2	quinolin-3-yl	M6	2-HO-quinolin-6-yl
M3	quinolin-4-yl	M7	2-MeO-quinolin-6-yl
M4	quinolin-6-yl		

(表 4 1)



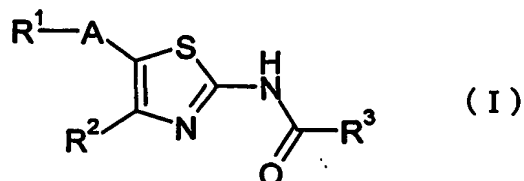
No	R ¹	X	R
N1	cBuN(Me)-	C-H	4-HO-pipe
N2	cBuN(Me)-	C-H	mor
N3	cBuN(Me)-	C-H	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N4	cBuN(Me)-	C-H	4-NC-pipe
N5	cBuN(Me)-	C-H	3-oxo-pipa

(表 4 1 続き)

No	R ¹	X	R
N6	cBuN(Me)-	N	4-HO-pipe
N7	cBuN(Me)-	N	mor
N8	cBuN(Me)-	N	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N9	cBuN(Me)-	N	4-NC-pipe
N10	cBuN(Me)-	N	3-oxo-pipa
N11	iBuN(Me)-	C-H	4-HO-pipe
N12	iBuN(Me)-	C-H	mor
N13	iBuN(Me)-	C-H	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N14	iBuN(Me)-	C-H	4-NC-pipe
N15	iBuN(Me)-	C-H	3-oxo-pipa
N16	iBuN(Me)-	N	4-HO-pipe
N17	iBuN(Me)-	N	mor
N18	iBuN(Me)-	N	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N19	iBuN(Me)-	N	4-NC-pipe
N20	iBuN(Me)-	N	3-oxo-pipa
N21	2-Me-pyrr	C-H	4-HO-pipe
N22	2-Me-pyrr	C-H	mor
N23	2-Me-pyrr	C-H	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N24	2-Me-pyrr	C-H	4-NC-pipe
N25	2-Me-pyrr	C-H	3-oxo-pipa
N26	2-Me-pyrr	N	4-HO-pipe
N27	2-Me-pyrr	N	mor
N28	2-Me-pyrr	N	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N29	2-Me-pyrr	N	4-NC-pipe
N30	2-Me-pyrr	N	3-oxo-pipa
N31	iPrN(Me)-	C-H	4-HO-pipe
N32	iPrN(Me)-	C-H	mor
N33	iPrN(Me)-	C-H	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N34	iPrN(Me)-	C-H	4-NC-pipe
N35	iPrN(Me)-	C-H	3-oxo-pipa
N36	iPrN(Me)-	N	4-HO-pipe
N37	iPrN(Me)-	N	mor
N38	iPrN(Me)-	N	4-H ₂ O ₃ P-pipe
N39	iPrN(Me)-	N	4-NC-pipe
N40	iPrN(Me)-	N	3-oxo-pipa

請 求 の 範 囲

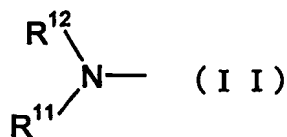
1. 式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

A: 低級アルキレン。

R¹: 式 (I I) で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

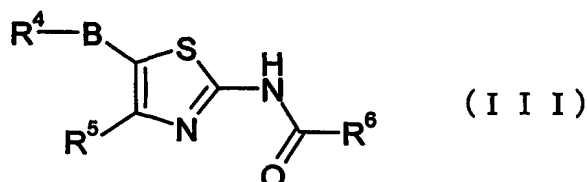
R¹¹: H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキル。なお、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、R² で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋するメチレンとして存在してもよい。また、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、A で示されるメチレンへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在してもよい。

R¹²: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環。]

R²: それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル。

R³: それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ。]

2. A がメチレンである、請求の範囲 1 に記載の医薬組成物。
3. R^2 が、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されているチエニル若しくはフェニルである、請求の範囲 2 に記載の医薬組成物。
4. 血小板減少症治療剤である、請求の範囲 1 乃至 3 のいずれかに記載の医薬組成物。
5. c-Mpl リガンドである、請求の範囲 1 乃至 3 のいずれかに記載の医薬組成物。
6. 式 (I I I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

B: 請求の範囲 1 に記載の A で示される基。

R^4 : 請求の範囲 1 に記載の R^1 で示される基。

R^5 : 請求の範囲 1 に記載の R^2 で示される基。

R^6 : 請求の範囲 1 に記載の R^3 で示される基。但し、置換されていないフェニル及び置換されていてもよいインドールを除く。]

7. B がメチレンである、請求の範囲 6 に記載の化合物。
8. R^5 が、1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されてい

るチエニル若しくはフェニルである、請求の範囲 7 に記載の化合物。

9. R^6 が、置換されていてもよいピリジル、又は置換されているフェニルである、請求の範囲 8 に記載の化合物。

10. R^6 が、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 5 位が置換され、さらに 6 位が置換されているピリジン-3-イル、又はクロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 3 位が置換され、-H、クロロ及びフルオロからなる群より選択される基で 5 位が置換され、さらに 4 位が置換されているフェニルである、請求の範囲 9 に記載の化合物。

11. 請求の範囲 6 に記載の化合物のうち、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(シクロブチル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(5-{[5-{[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-3-フルオロ-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(ジメチルアミノメチル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[[イソプロピル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

4-{[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[[イソプロピル(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}(メチル)アミノ]酪酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

1-{3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[[[(2S)-2-メトキシプロピル](メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル}ピペリジン-4-カルボン酸、

N-[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ニコチンアミド、

N-[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ニコチンアミド、若しくは、

N-[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]ニコチンアミド、

又はその製薬学的に許容される塩。

12. 請求の範囲6乃至11のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

1 3. 血小板増多剤である、請求の範囲 1 2 に記載の医薬組成物。

1 4. 血小板減少症治療剤である、請求の範囲 1 2 に記載の医薬組成物。

1 5. c-Mpl リガンドである、請求の範囲 1 2 に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D417/04, 417/14, 513/14, A61K31/426, 31/4439, 31/4545, 31/55, A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/00-417/14, 513/00-513/14, A61K31/426-31/55, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/07423 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 01 February, 2001 (01.02.01), & AU 200060233 A & EP 1207155 A1 & KR 2002069183 A & CN 1376150 A	1-15
A	WO 01/53267 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), & AU 200127089 A & EP 1253142 A1 & KR 2003016219 A & CN 1419547 A & US 2003/0195231 A1	1-15
A	WO 02/062775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), & EP 1357116 A1 & AU 2002230110 A1 & US 2004/0077697 A1	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October, 2004 (18.10.04)

Date of mailing of the international search report
02 November, 2004 (02.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010440

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-68567 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 March, 1991 (25.03.91), & EP 412404 A1 & AU 9060045 A & NO 9003438 A & PT 94925 A & FI 9003879 A & ZA 9005858 A & CA 2022731 A & CN 1049337 A & US 5256675 A & US 5369107 A	1-15
P, X	WO 03/062233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), & AU 2003201887 A1	1-15

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/010440

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D417/04, 417/14, 513/14, A61K31/426, 31/4439, 31/4545, 31/55, A61P7/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D417/00-417/14, 513/00-513/14, A61K31/426-31/55, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/07423 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 02. 01, & AU 200060233 A & EP 1207155 A1 & KR 2002069183 A & CN 1376150 A	1-15
A	WO 01/53267 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 07. 26, & AU 200127089 A & EP 1253142 A1 & KR 2003016219 A & CN 1419547 A & US 2003/0195231 A1	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 10. 2004

国際調査報告の発送日

02.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A .	WO 02/062775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002.08.15, & EP 1357116 A1 & AU 2002230110 A1 & US 2004/0077697 A1	1 - 15
A	JP 3-68567 A (藤沢薬品工業株式会社) 1991.03.25, & EP 412404 A1 & AU 9060045 A & NO 9003438 A & PT 94925 A & FI 9003879 A & ZA 9005858 A & CA 2022731 A & CN 1049337 A & US 5256675 A & US 5369107 A	1 - 15
P X	WO 03/062233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003.07.31, & AU 2003201887 A1	1 - 15